

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 4 月 8 日 (08.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/028524 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/155, 45/00, 31/496, 31/5025, 31/522, A61P 1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 5/50, 43/00
- (74) 代理人: 清水 初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒300-0847 茨城県 土浦市 卸町 1-1-1 関鉄つくばビル 6 階 Ibaraki (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012075
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2003 年 9 月 22 日 (22.09.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-280137 2002 年 9 月 26 日 (26.09.2002) JP  
特願2003-117927 2003 年 4 月 23 日 (23.04.2003) JP
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都 文京区 小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安田 信之 (YASUDA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒300-0065 茨城県 土浦市 大字 常名 820-1 Ibaraki (JP). 山崎 一斗 (YAMAZAKI, Kazuto) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県 つくば市 吾妻 3 丁目 19-1 パークヒル吾妻 3-304 Ibaraki (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMBINATION DRUG

(54) 発明の名称: 併用医薬

(57) Abstract: It is intended to provide a drug comprising a combination of a dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) inhibitor with biguanide characterized by potentiating the effect of activated glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in blood and/or activated glucagon-like peptide-2 (GLP-2) in blood.

(57) 要約: 本発明は、血中活性型グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) および/または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) による作用増強を有することを特徴とする、ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPPIV) 阻害剤とビグアナイド剤とを組み合わせる医薬を提供する。

WO 2004/028524 A1

- 1 -

## 明細書

## 併用医薬

## 5 技術分野

本発明は、血中活性型グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) および／または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) による作用増強を特徴とする、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) 阻害剤とビグアナイド剤からなる医薬に関する。

10

背景技術

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、食餌により小腸下部のL細胞から分泌されるホルモンであり、膵β細胞からグルコース依存的にインスリンの分泌を亢進することが知られている。GLP-1はジペプチジルペプチダーゼIV (DPP IV) により速やかに分解、不活性化されることから、DPP IV阻害剤は糖尿病 (特に2型糖尿病)、肥満などのGLP-1が関与する疾患の予防・治療剤となりうることを期待され、特許文献1、2および3には臨床試験において開発中のDPP IV阻害剤が開示されている。

一方、ビグアナイド剤の一つであるメトホルミンは、糖尿病の予防・治療剤として汎用されている薬剤である。

最近、肥満非糖尿病患者においてメトホルミン投与によりGLP-1が増加したこと (非特許文献1)、メトホルミンとGLP-1の併用療法が2型糖尿病の治療に有用であること (非特許文献2) が相次いで報告されている。しかしながら、メトホルミンによる一時的なGLP-1の増加がもたらされたとしても、上記のごとくDPP IVにより速やかに分解、不活性化されてしまうため、その持続的な増加は期待できず、そのためGLP-1の作用は極めて減弱すると



いう問題がある。

- 一方、非特許文献3および非特許文献4には、DPP IV阻害剤とメトフォルミンとの併用の可能性を示唆する記載があり、特許文献4～8には、DPP IV阻害剤とビグアナイド剤との併用についての記載があるが、いずれも併用試験の
- 5 具体的な結果は開示されていない。すなわち、GLP-1の作用増強を目的とする、DPP IV阻害剤とメトフォルミンとを組み合わせる医薬は知られていない。

- グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) は、GLP-1と同様食餌により小腸下部のL細胞から分泌されるホルモンであり、消化器疾患の予防・治療に有用
- 10 であるとの報告があるが (非特許文献5～9)、GLP-2もGLP-1と同様DPP IVにより速やかに分解、不活性化されるので、GLP-2の分解を抑制し、かつその作用を増強させる薬剤の開発が望まれる。しかしながら、メトフォルミン投与によるGLP-2の増加に関する報告、DPP IV阻害剤とメトフォルミンとの併用によるGLP-2の作用増強に関する報告は全くなされていない。

15 [特許文献1]

米国特許第6166063号明細書

[特許文献2]

米国特許第6011155号明細書

[特許文献3]

20 米国特許第6548481号明細書

[特許文献4]

国際公開第01/52825号パンフレット

[特許文献5]

国際公開第01/97808号パンフレット

25 [特許文献6]

米国特許出願公開第2002/0161001号明細書

## [特許文献7]

米国特許出願公開第2002/0198205号明細書

## [特許文献8]

米国特許出願公開第2003/0105077号明細書

## 5 [非特許文献1]

Edoardo Mannucci, 外8名, 「ダイアビーツ ケア (Diabetes Care)」, 2001年3月, 第24巻, 第3号, p. 489-494

## [非特許文献2]

- 10 Mette Zander, 外4名, 「ダイアビーツ ケア (Diabetes Care)」, 2001年4月, 第24巻, 第4号, p. 720-725

## [非特許文献3]

- Simon A. Hinke, 外5名, 「バイオケミカル アンド バイオフィジカル リサーチ コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)」, 2002年3月, 第291巻, 第5号, p. 1302-1308

## [非特許文献4]

- Simon A. Hinke, 外9名, 「ダイアビーツ ケア (Diabetes Care)」, 2002年8月, 第25巻, 第8号, p. 1490-1491

## [非特許文献5]

- Robin P. Boushey, 外2名, 「アメリカン ジャーナル オブ フィジオロジー (American Journal of Physiology)」, 1999年, 第277巻, 第8号, p. E937-E947

## 25 [非特許文献6]

D. L. Sigalet, 「カレント オピニオン イン インベスティゲーシ

- 4 -

ヨナル ドラッグス (Current Opinion in Investigational Drugs)], 2001年4月, 第2巻, 第4号, p. 505-509

[非特許文献7]

- 5 Daniel J. Drucker, 「ガット (Gut)」, 2002年, 第50巻, 第3号, p. 428-435

[非特許文献8]

- Daniel J. Drucker, 「ガストロエンテロロジー (Gastroenterology)」, 2002年2月, 第122巻, 第2号, p. 531-10 544

[非特許文献9]

Robin P. Boushey, 外2名, 「キャンサー リサーチ (Cancer Research)」, 2001年1月, 第61巻, p. 687-693

## 15 発明の開示

本発明の目的は、ビグアイド剤により増加した血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2の分解を抑制することで、その薬理作用を増強する医薬を提供することにある。

- 20 本発明者らは、上記した状況に鑑み鋭意研究を重ねた結果、DPP IV阻害剤とビグアイド剤を併用することにより、ビグアイド剤により増加した血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2の分解を抑制することで、その薬理作用を増強できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

- 25 <1>ジペプチジルペプチダーゼ IV阻害剤とビグアイド剤とを組み合わせるなる医薬;

<2>医薬が血中活性型グルカゴン様ペプチド-1 (血中活性型GLP-1) お

- 5 -

よび／または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型GLP-2）による作用増強を有することを特徴とする<1>記載の医薬；

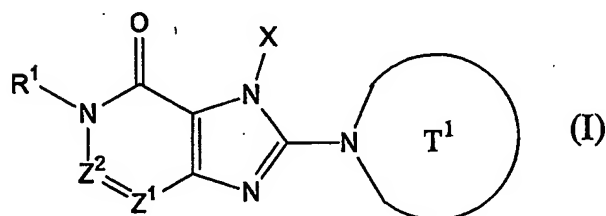
<3>血中活性型GLP-2による作用増強を有することを特徴とする医薬；

<4>ジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤と<3>記載の医薬とを組み合わせ  
5 となる医薬；

<5>ジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤が（S）-1-（（3-ヒドロキシ-1-アダマンチル）アミノ）アセチル-2-シアノピロリジン、（S）-1-（2-（（5-シアノピリジン-2-イル）アミノ）エチル-アミノアセチル）-2-シアノピロリジン、イソロイシンチアゾリジド、イソロイシンプロリジド

10 およびバリンピロリジドから選ばれるいずれか1の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、<1>または<4>記載の医薬；

<6>ジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤が一般式



〔式中、T¹は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい  
15 単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する；

Xは置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基ま  
20 たは置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

Z¹およびZ²はそれぞれ独立して、窒素原子または式-CR²=で表される基を意味する；

- 6 -

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

$A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-7}$ アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。)で表される基を意味する。 $Z^2$ が式 $-CR^2=$ である場合、 $R^1$ および $R^2$ が一緒になって5～7員環を形成しても良い。

ただし、① $R^1$ が水素原子であり $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-CH=$ である場合、② $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-C(OH)=$ である場合を除く。

#### <置換基B群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$ （式中、 $R^{B1}$ および $R^{B2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表される基、式 $-CO-R^{B3}$ （式中、 $R^{B3}$ は

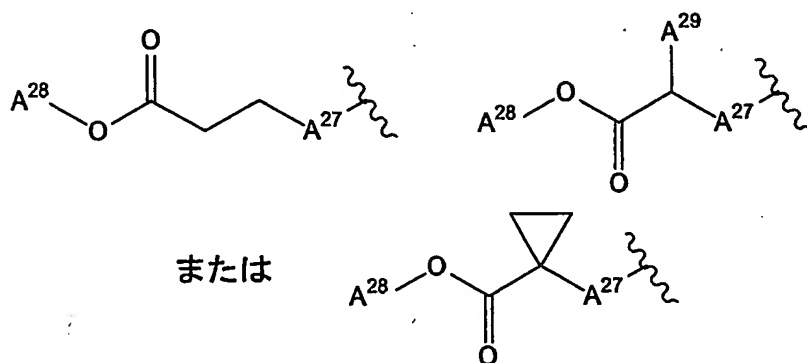
- 7 -

- 4～8員ヘテロ環式基を意味する。)で表される基、式 $\text{—CO—R}^{B4}\text{—R}^{B5}$ および式 $\text{—CH}_2\text{—CO—R}^{B4}\text{—R}^{B5}$ (式中、 $\text{R}^{B4}$ は単結合、酸素原子または式 $\text{—N—R}^{B6}\text{—}$ を意味し、 $\text{R}^{B5}$ および $\text{R}^{B6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または5～10員ヘテロアリール $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基からなる群を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である<1>または<4>記載の医薬；
- <7> $\text{T}^1$ がピペラジーン-1-イル基または3-アミノピペリジン-1-イル基である<6>記載の医薬；
- <8> $\text{T}^1$ がピペラジーン-1-イル基である<6>記載の医薬；
- <9> $\text{X}$ が3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチニル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である<6>～<8>のいずれか1記載の医薬；
- <10> $\text{X}$ が3-メチル-2-ブテン-1-イル基または2-ブチン-1-イル基である<6>～<8>のいずれか1記載の医薬；
- <11> $\text{X}$ が2-ブチン-1-イル基である<6>～<8>のいずれか1記載の医薬；
- <12> $\text{Z}^1$ が窒素原子であり、 $\text{Z}^2$ が式 $\text{—CR}^2\text{=}$ (式中、 $\text{R}^2$ は<6>記載の $\text{R}^2$ と同意義である。)で表される基である<6>～<11>のいずれか1記載の医薬；
- <13> $\text{Z}^2$ が窒素原子であり、 $\text{Z}^1$ が式 $\text{—CR}^2\text{=}$ (式中、 $\text{R}^2$ は<6>記載の $\text{R}^2$ と同意義である。)で表される基である<6>～<11>のいずれか1記載の医薬；
- <14> $\text{R}^1$ がメチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジン-2-イル基である<6>～<13>のいずれか1記載の医薬；

- 8 -

<15>  $R^1$ がメチル基または2-シアノベンジル基である<6>~<13>のいずれか1記載の医薬；

<16>  $R^2$ が水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式



5

(式中、 $A^{27}$ は酸素原子、硫黄原子または-NH-を意味する； $A^{28}$ および $A^{29}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基である<6>~<15>のいずれか1記載の医薬；

10 <17>  $R^2$ が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である<6>~<15>のいずれか1記載の医薬；

<18>一般式(I)で表される化合物が

- (1) 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン、
- (2) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 15 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、
- (3) 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、
- (4) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、
- (5) 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-

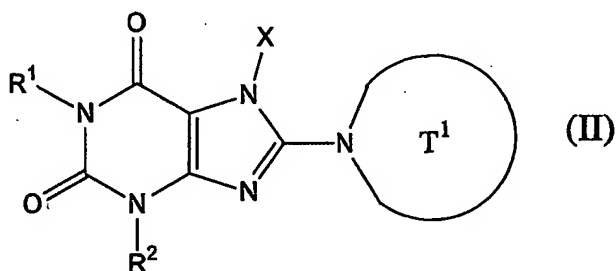
20

- 9 -

(ピペラジーン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、および

- (6) 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジーン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル]
- 5 ベンゾニトリルから選ばれるいずれか1の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である<6>記載の医薬；

<19>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤が一般式



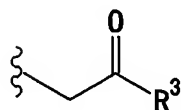
- (式中、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ および $R^2$ は<6>記載の $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ および $R^2$ と同意義である。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である<1>
- 10 >または<4>記載の医薬；

<20> $T^1$ がピペラジーン-1-イル基である<19>記載の医薬；

<21> $X$ が2-ブチニル基または2-クロロフェニル基である<19>または<20>記載の医薬；

- 15 <22> $X$ が2-ブチニル基である<19>または<20>記載の医薬；

<23> $R^1$ が水素原子、メチル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シアノメチル基、フェネチル基、フェノキシエチル基または一般式

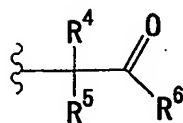


- (ここで $R^3$ は、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基またはフェニル基を意味する。) で
- 20 示される基である<19>~<22>のいずれか1記載の医薬；

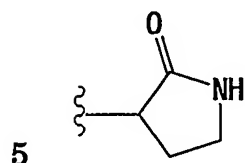
<24> $R^2$ が水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、エトキシエチル基、テトラヒドロフラニルメチル基、一般式



- 10 -



(ここで $R^4$ および $R^5$ は、それぞれ同一または異なっているもよい水素原子、メチル基またはフェニル基を意味する； $R^6$ は、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基またはフェニル基を意味する。)で示される基または一般式



で示される基である<19>~<23>のいずれか1記載の医薬；

<25>一般式 (I I) で表される化合物が

- (1) 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 10 (2) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (3) [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル、
- (4) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロピニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 15 (5) 1,7-ビス(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (6) [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル、
- 20 (7) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-[(2-オキソ-2-フェニル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (8) 7-(2-ブチニル)-3-エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

- 11 -

- (9) [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル、
- (10) 7-(2-ブチニル)-3-(2-テトラヒドロフラニル)メチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 5 (11) [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]フェニル酢酸メチルエステル、
- (12) 7-(2-ブチニル)-3-プロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (13) 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキソ-2-フェネチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 10 (14) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]プロピオン酸エチルエステル、
- (15) 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 15 (16) 7-(2-ブチニル)-3-イソプロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (17) 7-(2-ブチニル)-3-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (18) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3-(2-オキソピロリジン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 20 (19) 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (20) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル、
- 25 (21) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル、

- 12 -

(22) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸、

(23) 7-(2-ブチニル)-3-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

5 (24) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-メチルアセトアミド、

(25) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-シクロプロピルアセトアミド、

10 (26) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-フェニルアセトアミドおよび

(27) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-(2-プロピニル)アセトアミドから選ばれるいずれか1の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である<19>記載の医薬；

15 <26>ビグアナイド剤がメトフォルミンである<1>記載の医薬；

<27>医薬が、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である<1>または<2>記載の医薬；

<28>前記疾患が、糖尿病、肥満、高脂血症および消化管疾患からなる群から選ばれる少なくとも1つである<27>記載の医薬；

20 <29>医薬が、血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である<3>または<4>記載の医薬；

<30>前記疾患が、消化管疾患である<29>記載の医薬；

<31>有効量の<1>または<2>記載の医薬を投与することを含む、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防また

25 は治療方法；

<32>血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する

- 13 -

疾患の予防または治療剤の製造のための<1>または<2>記載の医薬の使用；  
<33>有効量の<3>または<4>記載の医薬を投与することを含む、血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療方法；

<34>血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤の製造のため  
5 の<3>または<4>記載の医薬の使用；

<35><1>または<2>記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用を増強する方法；および

<36><3>または<4>記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型  
10 GLP-2による作用を増強する方法

を提供する。

また、本発明は、

<37>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビッグアニド剤とを組み合わせ  
てなる、血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型GLP-1）および  
15 /または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型GLP-2）の作用  
増強剤；

<38>ビッグアニド剤を有効成分として含有する、血中活性型グルカゴン様ペ  
プチド-2（血中活性型GLP-2）の作用増強剤；

<39>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビッグアニド剤とを組み合わせ  
20 てなる、血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型GLP-2）の作用  
増強剤；

<40>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビッグアニド剤とを有効成分と  
して含有する、血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型GLP-1）  
の作用を増強することによる、糖尿病、肥満、高脂血症または消化管疾患の予防  
25 剤または治療剤；

<41>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビッグアニド剤とを有効成分と

- 14 -

して含有する、血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型GLP-2）の作用を増強することによる、消化管疾患の予防剤または治療剤；

<42>ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビグアナイド剤とを有効成分として含有する、糖尿病、肥満、高脂血症または消化管疾患の予防剤または治療剤；

を含む。

<37>～<42>において、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤は、前記<5>～<25>のいずれかであることが好ましく、ビグアナイド剤は、前記<26>であることが好ましい。

10

#### 発明を実施するための最良の形態

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよく、そして、本発明にかかる化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

25 本明細書における「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個

- 15 -

の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチルー1-プロピル基、2-メチルー2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチルー1-ブチル基、3-メチルー1-ブチル基、2-メチルー2-ブチル基、3-メチルー2-ブチル基、2, 2-ジメチルー1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチルー1-ペンチル基、3-メチルー1-ペンチル基、4-メチルー1-ペンチル基、2-メチルー2-ペンチル基、3-メチルー2-ペンチル基、4-メチルー2-ペンチル基、2-メチルー3-ペンチル基、3-メチルー3-ペンチル基、2, 3-ジメチルー1-ブチル基、3, 3-ジメチルー1-ブチル基、2, 2-ジメチルー1-ブチル基、2-エチルー1-ブチル基、3, 3-ジメチルー2-ブチル基、2, 3-ジメチルー2-ブチル基等があげられる。

本明細書における「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

本明細書における「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、炭素数2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

本明細書における「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数3~8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などがあげられる。

本明細書における「C<sub>1-6</sub>アルキレン基」とは前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的に

は例えば、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

本明細書における「C<sub>3-8</sub>シクロアルキレン基」とは前記定義「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味する。

本明細書における「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。

本明細書における「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」とは前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基等があげられる。

本明細書における「 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。

- 5 本明細書における「 $C_{2-7}$ アルキルカルボニル基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、1-プロピルカルボニル基、2-プロピルカルボニル基等があげられる。

- 本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。
- 10

本明細書中における「 $C_{6-10}$ アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

- 本明細書における「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。
- 15

- 本明細書における「5～10員ヘテロアリール環」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール
- 20
- 25



- 18 -

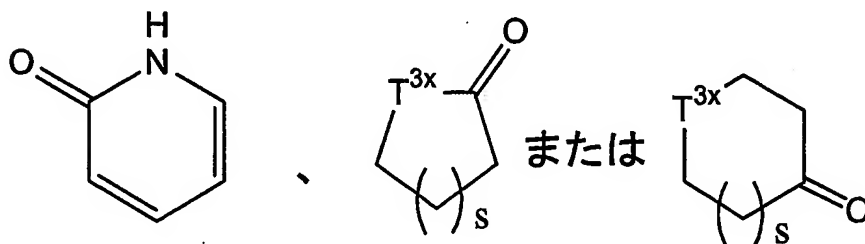
ル環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。当該「5～10員ヘテロアリアル環」において好ましくは、ピリジン環、チオフエン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、イソキノリン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズイミダゾール環をあげることができ、より好ましくはピリジン環をあげることができる。

本明細書における「5～10員ヘテロアリアル基」とは、前記「5～10員ヘテロアリアル環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。

本明細書における「4～8員ヘテロ環」とは、

- ①環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- ②環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
- ③環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
- ④環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい、
- ⑤単環式である非芳香族性の環を意味する。

4～8員ヘテロ環として具体的には例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジ



(式中、sは1～3の整数を意味し、 $T^{3x}$ はメチレン基、酸素原子または式一

- NT<sup>4\*</sup>— (式中、T<sup>4\*</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。) で表される環などをあげることができる。当該「4～8員ヘテロ環」において好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、ジヒドロフラン-2-オン環、
- 5 チアゾリジン環を意味する。

- 本明細書における「4～8員ヘテロ環式基」とは、前記「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。当該「4～8員ヘテロ環式基」において好ましくは、ピペリジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基またはモルフォリン-4-イル基を意味する。
- 10 る。

- 本明細書中において表される「C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C<sub>6-10</sub>アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。
- 15 本明細書における「5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基」とは前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

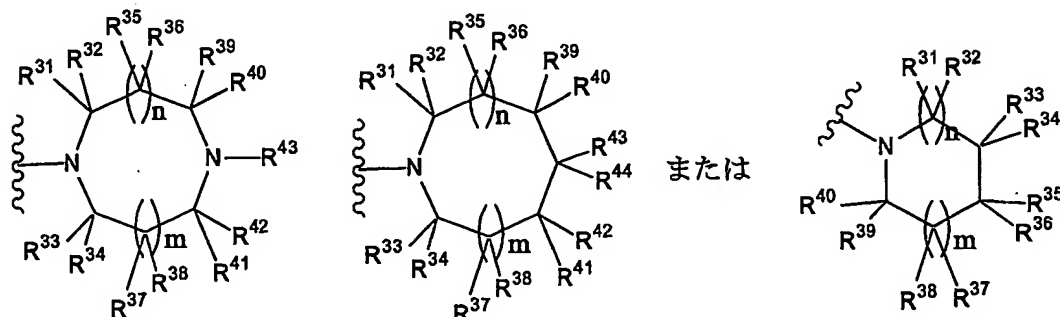
- 本明細書における「4～8員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは前記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「4～8員ヘテロ環式基」で置換した基を意味する。
- 20

- 本明細書における「環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基」とは、置換基を有していてもよい、
- 25 ①環式基の環を構成する原子の数が4ないし12であり、  
②環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、

- 20 -

③単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

具体的には、式



(式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。  $R^{31} \sim R^{44}$  は、

- 5 それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表される基（下記置換基 S 群）から選ばれる基または水素原子を意味する。  $R^{31} \sim R^{44}$  におけるいずれか 2 つは一緒になって  $C_{1-6}$  アルキレン基を形成してもよい。）で表される基を意味する。

- 10 本明細書における「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて 1 または複数個の置換基を有してもよいことを意味する。当該置換基とは具体的には例えば、以下の置換基 S 群から選ばれる基をあげることができる。

#### <置換基 S 群>

- (1) ハロゲン原子、
- 15 (2) 水酸基、
- (3) メルカプト基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) ホルミル基、
- 20 (7) カルボキシ基、
- (8) トリフルオロメチル基、
- (9) トリフルオロメトキシ基、

- 21 -

(10) アミノ基

(11) オキシ基

(12) イミノ基および

(13) 式 $-T^{1*}-T^{2*}$  (式中、 $T^{1*}$ は単結合、 $C_{1-6}$ アルキレン基、酸素原子、式 $-CO-$ 、式 $-S-$ 、式 $-S(O)-$ 、式 $-S(O)_2-$ 、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^T-$ 、式 $-CO-NR^T-$ 、式 $-NR^T-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^T-$ 、式 $-NR^T-SO_2-$ 、式 $-NH-CO-NR^T-$ または式 $-NH-CS-NR^T-$ で表される基を意味する；

$T^{2*}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5～10員ヘテロアリール基または4～8員ヘテロ環式基を意味する；

$R^T$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基または $C_{2-6}$ アルキニル基を意味する。

ただし、 $T^{2*}$ および $R^T$ はそれぞれ独立して下記置換基T群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。) で表される基からなる群。

#### <置換基T群>

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基および $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で表される基などからなる群。

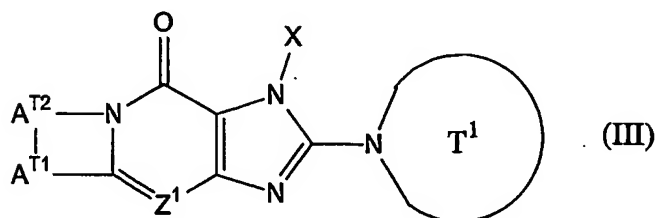
当該<置換基S群>として好ましくは、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- 25 (3) シアノ基、
- (4) カルボキシル基、

- 22 -

- (5) トリフルオロメチル基、
  - (6) トリフルオロメトキシ基、
  - (7) アミノ基
  - (8)  $C_{1-6}$ アルキル基、
  - 5 (9)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、
  - (10)  $C_{2-6}$ アルケニル基、
  - (11)  $C_{2-6}$ アルキニル基、
  - (12) フェニル基および
  - (13)  $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群をあげることができる。
- 10 本明細書中、上記置換基B群における「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表される基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「 $C_{1-6}$ アルキル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」として好ましくは、シ
- 15 アノ基、カルボキシル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、式 $-NR^{3T}COR^4$   
 $T$ 、式 $-CONR^{3T}R^{4T}$ （式中、 $R^{3T}$ および $R^{4T}$ は、それぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）および $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選ばれる1から2個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

- 前記式(I)において、「 $Z^2$ が式 $-CR^2=$ である場合、 $R^1$ および $R^2$ が一緒
- 20 になって5~7員環を形成しても良い」とは、前記一般式(I)で表される化合物において、式



(式中、 $Z^1$ 、 $X$ および $T^1$ は前記定義と同意義である； $A^{T1}$ は、酸素原子、硫

- 23 -

黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、置換基を有していてもよいメチレン基、または置換基を有していてもよい窒素原子を意味する； $A^{T2}$ は、置換基を有していても良い $C_{2-6}$ アルキレン基を意味する。)で表される化合物 (I I I) を含むことを意味する。該式 (I I I) において、 $A^{T1}$ は、酸素原子が好ましい。また、 $A^{T2}$ は、好ましくは $C_{2-4}$ アルキレン基を意味する。

本明細書中における「シアノベンジル基」とは、シアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、または4-シアノベンジル基を意味する。

本明細書中における「フルオロシアノベンジル基」とは、フッ素原子を1個およびシアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノ-4-フルオロベンジル基、2-シアノ-6-フルオロベンジル基を意味する。

本明細書中における「カルバモイルフェニルオキシ基」とは、式 $-CONH_2$ を1個有するフェニルオキシ基を意味し、具体的には例えば、2-カルバモイルフェニルオキシ基、3-カルバモイルフェニルオキシ基または4-カルバモイルフェニルオキシ基を意味する。

なお、本明細書中、「フェニルオキシ」は「フェノキシ」と同意義である。

本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

20 無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

25 無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アル

- 24 -

ミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

本明細書において表される「血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用増強」とは、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2の分泌促進または分解抑制等に基づく濃度上昇により、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用が増強されることを意味する。

本明細書において表される「血中活性型GLP-2による作用増強」とは、血中活性型GLP-2の分泌促進または分解抑制等に基づく濃度上昇により、血中活性型GLP-2による作用が増強されることを意味する。

15 血中活性型GLP-1による作用としては、グルコース依存的なインスリンの分泌を亢進する作用、インスリン生合成の促進作用、グルカゴンの分泌抑制作用、 $\beta$ 細胞の再生、肝臓でのグリコーゲン合成酵素の活性化、摂食抑制作用、体重増加抑制作用、胃排泄抑制作用、胃酸分泌の抑制作用等を意味する。

20 血中活性型GLP-2による作用としては、腸上皮細胞の増殖をする作用、消化管上皮細胞の増殖をする作用、消化管上皮細胞のアポトーシスの抑制作用、消化管バリア機能の保持作用、グルコース吸収の促進作用、胃酸分泌の抑制作用、消化管血流の促進作用等を意味する。

作用増強とは、上記作用が増強される場合を意味する。

25 本明細書において表される「ビグアナイド剤」は、肝臓での糖新生及び糖原分解の抑制、骨格筋のインスリン感受性の増強、腸管からのグルコース吸収の抑制、摂食量抑制による体重減少などの作用を有する薬剤であり、例えば、フェンフォ

- 25 -

ルミン、メトフォルミン、ブフォルミン等が挙げられる。好ましくは、メトフォルミンである。

本明細書において表される「血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2が関与する疾患」とは、例えば糖尿病、肥満、高脂血症、高血圧、動脈硬化症、消化管疾患等が挙げられる。

本明細書において表される「血中活性型GLP-2が関与する疾患」とは、例えば消化管疾患等が挙げられる。

本明細書において表される「および／または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合の両者を含む意味で用いられる。

10 (S)-1-((3-ヒドロキシ-1-アダマンチル) アミノ) アセチル-2-シアノピロリジンは、米国特許第6166063号明細書に記載の方法で、  
(S)-1-(2-((5-シアノピリジン-2-イル) アミノ) エチル-アミノアセチル)-2-シアノピロリジンは、米国特許第6011155号明細書に記載の方法で製造することができる。

15 イソロイシンチアゾリジド、イソロイシンピロリジドおよびバリニピロリジドは、米国特許第6548481号明細書に記載の方法に準じて製造することができる。

本明細書において、一般式(I I)で表される化合物は、以下の[一般合成方法]に記載の方法のほか、米国特許出願公開第2002/0161001号明細書、米国特許出願公開第2003/0105077号明細書および米国特許出願公開第2002/0198205号明細書に記載の方法で製造することができる。

#### [一般合成方法]

本発明にかかる前記式(I)および(I I)で表される化合物の代表的な製造法について以下に示す。

25 以下、製造方法における各記号の意味について説明する。

$R^{31} \sim R^{42}$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $A^0$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^A$ および $T^1$ は、前



記定義と同意義を意味する。

$U^1$ 、 $U^3$ および $H a 1$ はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、*p*-トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。

- 5  $R^{p1}$ 、 $R^{p2}$ および $R^{p3}$ は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などの-NHの保護基を示す。

$R^{p4}$ は*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基を示す。

- 10  $R^{p5}$ はN, N-ジメチルスルファモイル、トリチル、ベンジル、*t*-ブトキシカルボニル等のNH保護基を示す。

- 15  $U^2$ および $U^4$ は、それぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、*p*-トルエンスルフォニルオキシ基、式-B (OH)<sub>2</sub>、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル基、式-Sn (R<sup>z</sup>)<sub>3</sub> (式中、R<sup>z</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。

$R^{x2}$ は、式-O-A<sup>2</sup>で表される基、式-S-A<sup>2</sup>で表される基、式-N (R<sup>A</sup>)<sub>2</sub>で表される基、置換基を有していても良い4~8ヘテロ環式基 (例えば1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジニル基など) などを意味する。

- 20  $R^{x3}$ は、シアノ基、置換基を有していても良いC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していても良いC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していても良いC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していても良いC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していても良いC<sub>6-10</sub>アリール基などの式-A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>で表される基を意味する。

- 25  $A^{2COOR}$ はエステル基を含有する、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、5~10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>ア

- 27 -

ルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$A^{2COOH}$ はカルボン酸を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

5 ルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$A^{2NO_2}$ はニトロ基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

10  $A^{2NH_2}$ はアミノ基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$A^{2CN}$ はニトリル基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

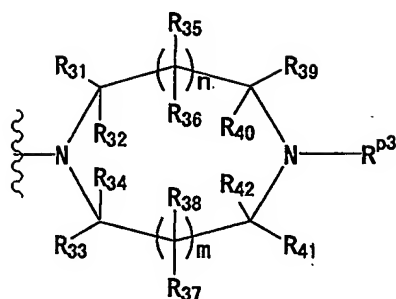
$A^{CONH_2}$ はカルボン酸アミド基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

Mは、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^z)_3$  (式中、 $R^z$ は前記定義と同意義を意味する。)などを意味する。

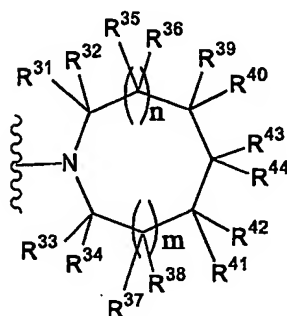
「室温」とは、20～30℃程度の温度を意味する。

25  $T^{1a}$ は $T^1$ で表される基と同意義、または式

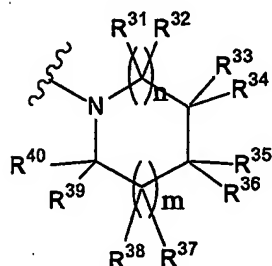
- 28 -



で表される基、式



- (式中R<sup>31</sup>~R<sup>44</sup>は前記定義と同意義を意味するが、R<sup>31</sup>~R<sup>44</sup>のうちいずれ  
5 か1つは式-NH-R<sup>p3</sup>を意味する。) で表される基または式



- (式中R<sup>31</sup>~R<sup>40</sup>は前記定義と同意義を意味するが、R<sup>31</sup>~R<sup>40</sup>のうちいずれ  
か1つは式-NH-R<sup>p3</sup>を意味する。) で表される基を意味する。

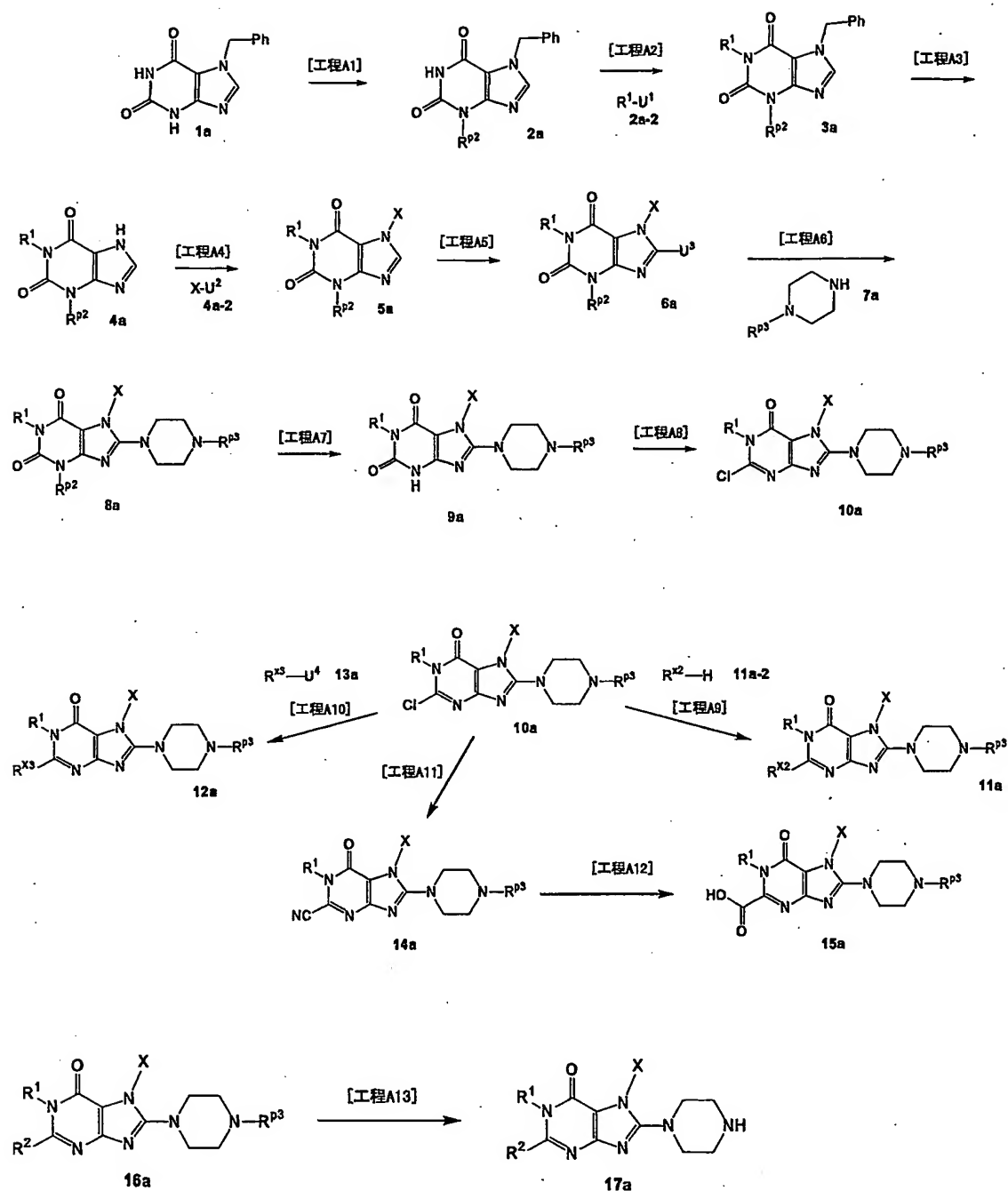
sは、1ないし4を意味する。

- 10 R<sup>51</sup>~R<sup>54</sup>は、それぞれ独立して水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>6-10</sub>  
アリール基を意味する。

下記の反応工程式で示す反応例においては、特に記載がない限り、用いる試薬、  
触媒等の使用量(当量、質量%、重量比)は、反応工程式中の主化合物に対する  
割合を示す。主化合物とは、反応工程式中の化学構造式において、本発明の化合

- 15 物の基本骨格を有する化合物である。

## 製造方法A



5

## [工程A1]

化合物 (1a) [CAS No. 56160-64-6] に、 $-NH-$  の保護試薬を反応させ、化合物 (2a) を得る工程である。反応条件は、用いる  $-NH-$  の保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

- 30 -

—NH—の保護試薬としては、一般的に—NH—の保護基の導入に用いられる試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。保護試薬は1～2当量の量を用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトニトリル、N，N—ジメチルホルムアミド、N—メチルピロリドン、1，4—ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを

5   用いて反応を行うことができ、好ましくはN，N—ジメチルホルムアミドを用いることができる。

反応は、塩基存在下で行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくは、水素化ナトリウムを用いる

10   ことができる。この場合、塩基は1～5当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができるが、好ましくは室温で行うことができる。

[工程A2]

15   化合物(2a)と化合物(2a-2)を反応させ、化合物(3a)を得る工程である。

化合物(2a-2)としては、アルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1—ブロモ—3—メチル—2—ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1—ブロモ—2—ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

20   求電子試薬は、1～2当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、N，N—ジメチルホルムアミド、N—メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等を

25   あげることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で

- 31 -

反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基は1～2当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

## [工程A3]

化合物(3a)の7位のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、具体的には例えば、水素雰囲気下、金属触媒存在下、接触還元反応にて、化合物(3a)から化合物(4a)を得ることができる。

反応溶媒としては、具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等をあげることができる。金属触媒は0.5～50質量%用いることが好ましい。水素気圧は1～5気圧であることが好ましく、反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

## [工程A4]

化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得る工程である。

化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギ

- 32 -

ルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。このようなハロゲン化合物は、1~2当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどを用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基を1~4当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

銅触媒および塩基存在下、化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得ることもできる。この場合、銅触媒を0.1~2当量、塩基を1~10当量用いることが好ましい。

化合物(4a-2)としては、Xが置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基であり、U<sup>2</sup>が、-B(OH)<sub>2</sub>などある、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸などを用いて反応を行うことができる。この場合、化合物(4a-2)を1~3当量用いることが好ましい。

この場合、反応溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等を用いることができる。銅触媒としては、酢

- 33 -

酸銅 (I I)、トリフルオロ酢酸銅 (I I)、塩化銅 (I I)、よう化銅 (I I) 等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

## [工程A5]

- 5 化合物 (5 a) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (6 a) を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミド等をあげることができる。このようなハロゲン化剤は1～4当量用いることが好ましい。

- 10 反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

## [工程A6]

- 15 化合物 (6 a) に化合物 (7 a) を反応させて、化合物 (8 a) を得る工程である。この場合、化合物 (7 a) は1～4当量用いることが好ましい。

- 20 反応は、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で行うことができる。塩基存在下あるいは非存在下、反応温度は0℃から200℃の温度で反応を行うことができる。塩基は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセンなどを用いることができる。この場合、塩基は1～4当量用いることが好ましい。

## [工程A7]

- 25 化合物 (8 a) の3位の-NH-の保護基を脱保護により、化合物 (9 a) を得る工程である。反応条件は、脱離させる-NH-の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。



例えば $R^{P2}$ がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、1, 8-ジアザビスクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン等の塩基を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、塩基は0.

5 1~2当量用いることが好ましい。

また、 $R^{P2}$ がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等のフルオリド試薬を0℃から150℃の温度  
10 で作用させて、反応を行うことができる。この場合、フルオリド試薬は1~5当量用いることが好ましい。

#### [工程A8]

化合物(9a)をクロル化して、化合物(10a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いら  
15 れている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。この場合、ハロゲン化剤は重量比で10~200倍の量を用いることが好ましい。

なお、 $R^{P3}$ がt-ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

20 保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリ  
25 ウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ-t-ブチル等の-NH-の保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

- 35 -

## [工程A9]

化合物(10a)に化合物(11a-2)を反応させ、化合物(11a)を得る工程である。

- 化合物(11a-2)としては、 $A^2-OH$ で表されるアルコール化合物またはフェノール化合物、 $A^2(R^A)NH$ 等で表されるアミン化合物、 $A^2-SH$ で表されるチオール化合物をあげることができる。この場合、化合物(11a-2)は1~10倍当量または重量比で5~100倍用いることが好ましい。

- 反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

- 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。この場合、塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

## [工程A10]

- 化合物(10a)と化合物(13a)を、金属触媒存在下反応させ、化合物(12a)を得る工程である。この場合、化合物(13a)は1~50当量用いることが好ましい。

- 反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

金属触媒としては、パラジウム触媒または銅触媒をあげることができる。パラ

- 36 -

ジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等を用いることができ、銅触媒としては、ヨウ化銅等を用いることができる。金属触媒は0.01～2当量用いることが好ましい。

- 5 反応は、有機リン系リガンド存在下で行うこともできるが、有機リン系リガンド存在下で反応を行う場合、有機リン系リガンドとしては、オルトトリルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を用いることができる。この場合、有機系リガンドは金属触媒に対して1～5当量用いることが好ましい。

- 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で
- 10 反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。反応温
- 15 度は0℃から150℃で、反応を行うことができる。

[工程A11]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

- シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリ
- 20 ウム等を用いることができる。シアノ化試薬化合物は1～20当量用いることが好ましい。

- 反応溶媒としては、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。反応温度は0℃から
- 25 150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程A12]

- 37 -

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程である。反応条件としては、特に制限されるものではないが、シアノ基を加水分解してカルバモイル基に変換する反応に一般的に用いられている条件下で行うことができる。

- 5 反応溶媒としては、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒等を用いることができる。

- 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、アンモニア水等の塩基の水溶液を用いることができる。反応において過酸化水素水（好ましくは30%過酸化水素水）を加えて行うことができる。
- 10

反応温度は、0℃から150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

[工程A13]

化合物(16a)のR<sup>P3</sup>を脱保護して、化合物(17a)を得る工程である。

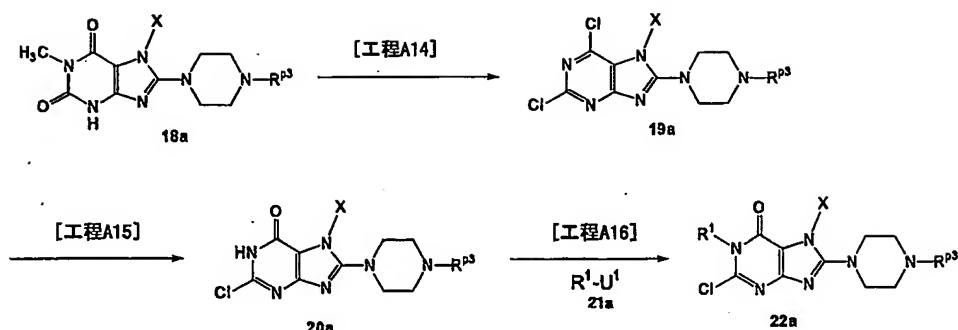
- 15 化合物(16a)として、化合物(11a)、(12a)、(14a)、(15a)などを用いることができる。

R<sup>P3</sup>の脱保護反応の条件については、-NH-の保護基の脱離反応として、一般的に用いられている保護基を脱離させる反応条件下で行うことができる。

- 例えばR<sup>P3</sup>がt-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等の酸存在下で反応を行うことができる。
- 20

化合物(10a)製造の別法である。

- 38 -



## [工程A14]

化合物(18a)をクロル化して、化合物(19a)を得る工程である。

- 反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられ  
 5 ている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、  
 0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。クロル化剤は重量比で10  
 ~200倍用いることが好ましい。

なお、R<sup>p3</sup>がt-ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる  
 上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

- 10 保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル  
 基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロ  
 リドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒  
 中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸  
 ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトウ  
 15 ム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ-t-ブチル等の-NH-の  
 保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

## [工程A15]

化合物(19a)を部分加水分解して化合物(20a)を得る工程である。

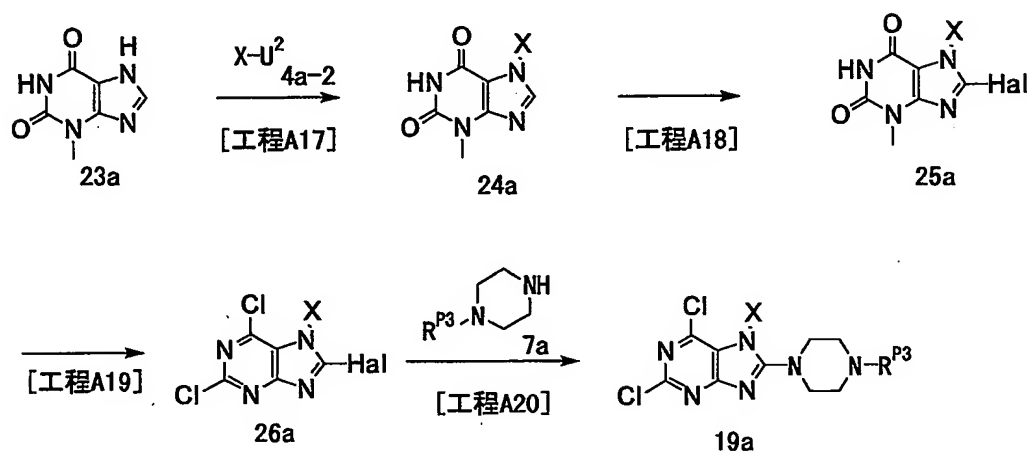
- 反応は、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下で  
 20 行う。塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジメチル  
 スルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒  
 あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。反応温度は0℃から100℃

で反応を行うことができる。

[工程A16]

化合物(20a)と化合物(21a)を反応させ、化合物(22a)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

5 化合物(19a)製造の別法である。



[工程A17]

化合物(23a) [CAS No. 1076-22-8]と化合物(4a-2)を置換反応させることにより、化合物(24a)を得る工程である。

10 製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程A18]

化合物(24a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(25a)を得る工程である。

製造方法Aの[工程A5]と同様の条件で反応を行うことができる。

15 [工程A19]

化合物(25a)をクロル化して、化合物(26a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物(25a)およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、

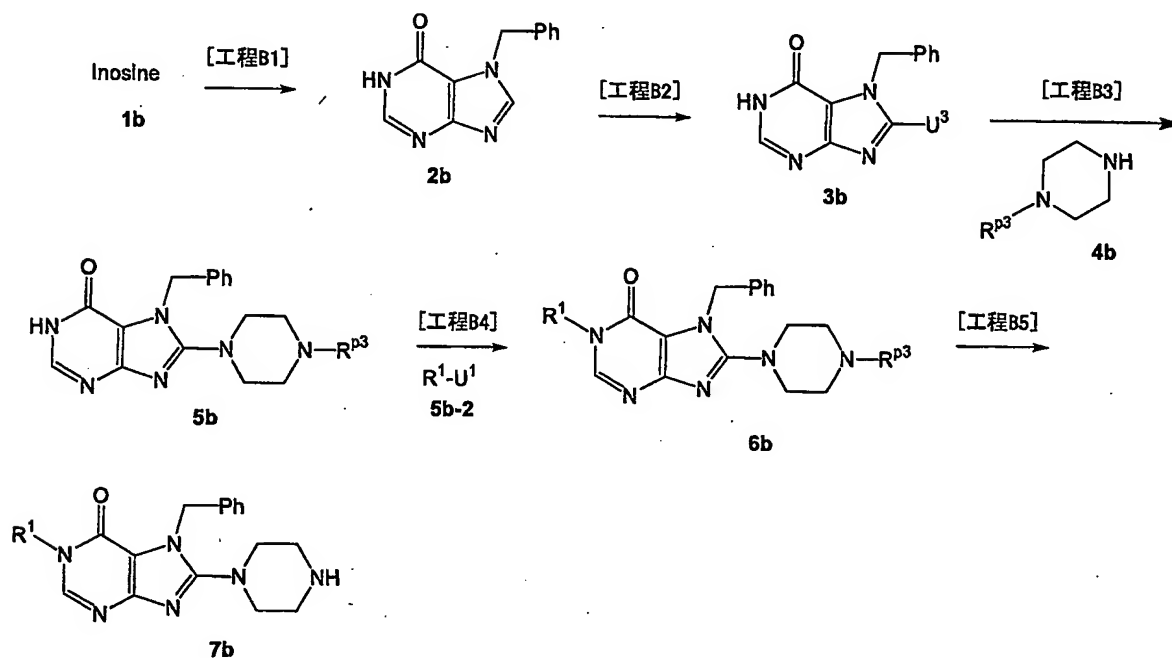
20 アセトニトリル、ジクロロエタン等を用いることができる。

## [工程A20]

化合物(26a)と化合物(7a)を反応させて化合物(19a)を得る工程である

製造方法Aの[工程A6]と同様の反応条件で反応を行うことができる。

## 5 製造方法B



## [工程B1]

化合物(1b)をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物(2b)を得る工程である。

- 10 反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルブロミドを0℃から150℃の温度で作用させ、その後、3～10当量の塩酸を加えて、0℃から150℃の温度で作用させ、糖鎖部
- 15 分を切断して得られる。ベンジルブロミドは1～3当量用いることが好ましい。

## [工程B2]

化合物(2b)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(3b)を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A5〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程B3〕

化合物(3b)に化合物(4b)を反応させ、化合物(5b)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A6〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程B4〕

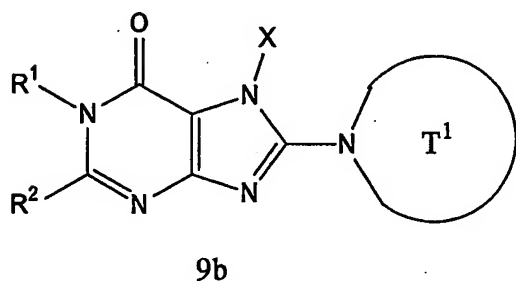
化合物(5b)と化合物(5b-2)を反応させ、化合物(6b)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A2〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程B5〕

10 化合物(6b)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(7b)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A13〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法B-2

上記製造方法Aの〔工程A6〕において、化合物(7a)のかわりに、H-T<sup>1a</sup>で表される化合物(8b)を、〔工程A6〕と同様の条件下で反応させ、さら  
15 に上記〔工程A7〕～〔工程A13〕を適宜用いることにより、式

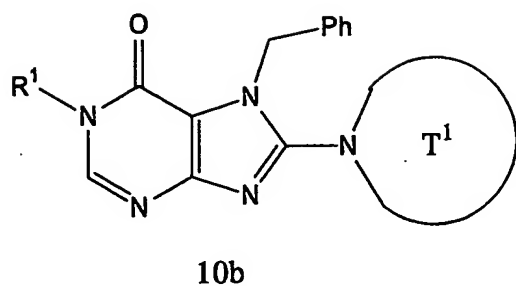


で表される化合物(9b)を得ることができる。

また、上記製造方法Bの〔工程B3〕において、化合物(3b)のかわりに、H-T<sup>1a</sup>で表される化合物(8b)を、〔工程B3〕と同様の条件下で反応させ、  
20 さらに上記〔工程B4〕～〔工程B6〕を適宜用いることにより、式

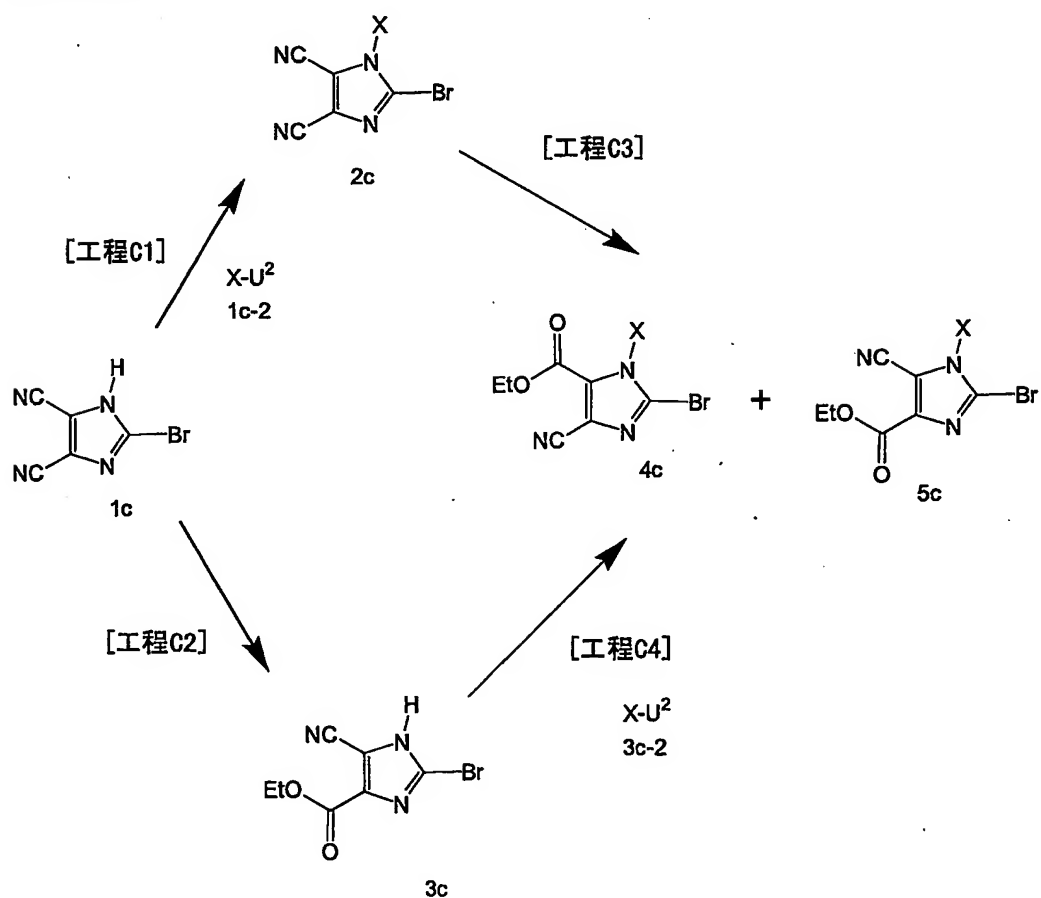


- 42 -

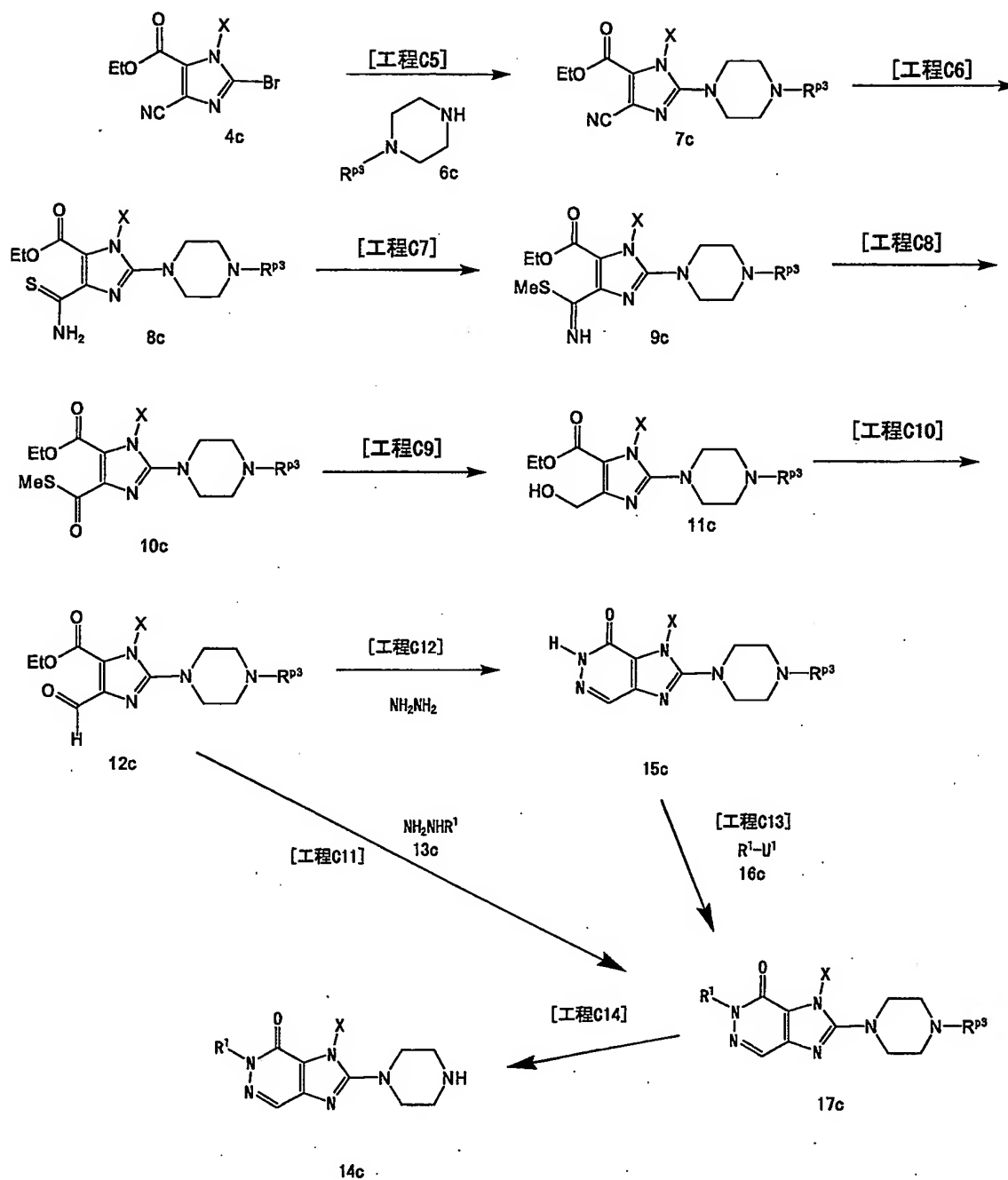


で表される化合物 (10b) を得ることができる。化合物 (8b) として好ましくは、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステルなどをあげることができる。

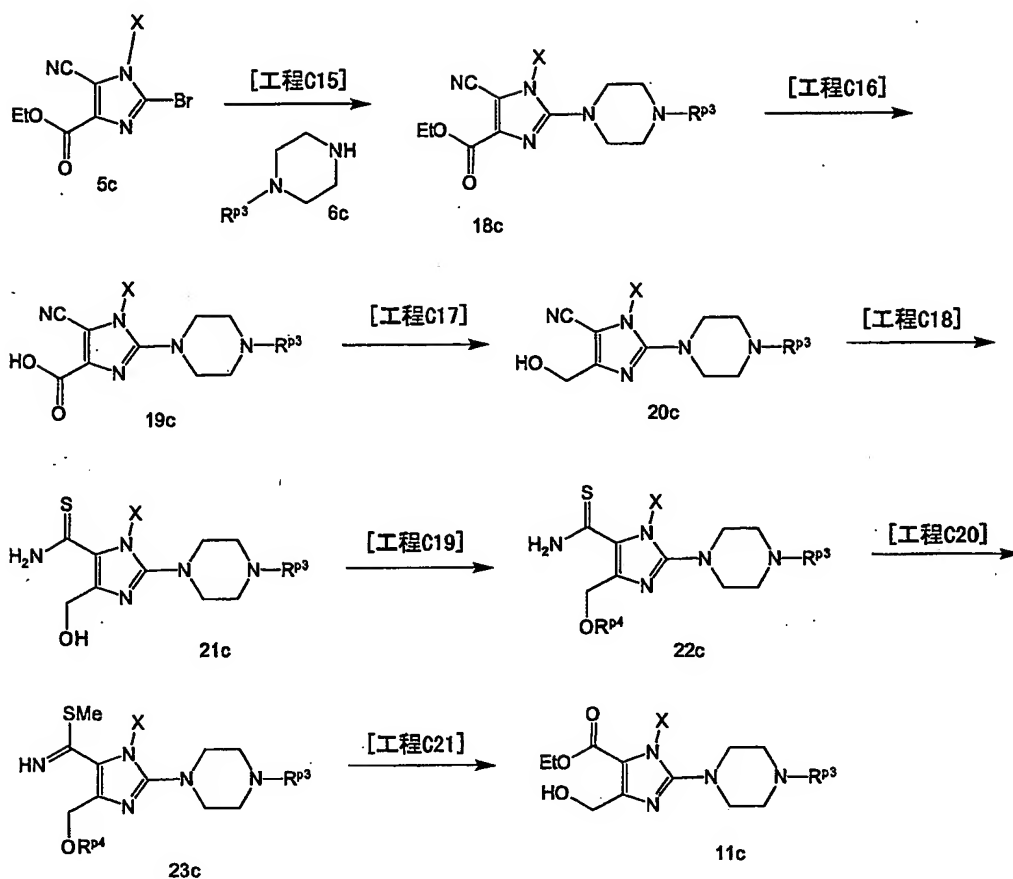
## 5 製造方法C



- 43 -



- 44 -



## [工程C 1]

化合物 (1 c) と化合物 (1 c-2) を反応させ、化合物 (2 c) を得る工程である。製造方法Aの[工程A 4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 5 [工程C 2]

化合物 (1 c) にエタノールを作用させ、化合物 (3 c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、化合物 (2 c) のエタノール溶液中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流下で反応を行い、化合物 (3 c) を得ることができる。この場合、酸は1～2当量用いることが好ましい。

## 10 [工程C 3]

化合物 (2 c) にエタノールを反応させ、化合物 (4 c) および (5 c) を得る工程である。製造方法Cの[工程C 2]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程C 4]

化合物 (3 c) と化合物 (3 c-2) を反応させ、化合物 (4 c) および (5

- 45 -

c) を得る工程である。製造方法Aの[工程A 4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C 5]

化合物(4 c)に化合物(6 c)を反応させ、化合物(7 c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C 6]

化合物(7 c)のチオアミド化反応により、化合物(8 c)を得る工程である。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。チオアミド化反応を行うチオアミド化試薬としては硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、硫化水素等を用いることができる。チオアミド化試薬は2~10当量用いることが好ましい。チオアミド化反応を行う試薬として硫化水素を用いる場合、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行う。反応温度は0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程C 7]

化合物(8 c)のメチル化試薬を反応させ、化合物(9 c)を得る工程である。メチル化試薬としては、テトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜リン酸トリメチルなどを用いることができる。メチル化試薬は1.0~1.5当量用いることが好ましい。

メチル試薬としてテトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウムを用いる場合、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、0℃から50℃の温度で反応を行い、化合物(9 c)を得ることができる。

メチル試薬として硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜リン酸トリメチルを用いる場合、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下反応を行い、化合物(9 c)を得ることができる。この場合、塩基は

- 46 -

1. 0～1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトン、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができ、反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

#### 5 [工程C8]

化合物(9c)を加水分解することにより、化合物(10c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、0℃から80℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、酸は5～50当量用いることが好ましい。

なお、R<sup>3</sup>がt-ブトキシカルボニル基など、上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。保護基導入反応の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、ジクロロメタン、クロロホルム、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。この場合、塩基は2～3当量用いることが好ましい。

#### 20 [工程C9]

化合物(10c)に還元剤と反応させ、化合物(11c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、ベンゼン、エタノール、2-プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、0℃から50℃の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノールの溶媒、もしくは水-テトラヒドロフランの混合溶媒中、0℃から50℃の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用さ

- 47 -

せるか、または、メタノール、エタノール、2-メチルー2-プロパノール等の溶媒中、0℃から50℃の温度で、1～5当量の酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。還元剤は2～3当量用いることが好ましい。

#### 5 [工程C10]

化合物(11c)を酸化反応に付すことにより、化合物(12c)を得る工程である。

酸化反応が、二酸化マンガン、クロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用いる場合、反応溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用い、20℃から80℃の温度で反応を行い、化合物(12c)を得ることができる。また、スワン反応など一級アルコールからアルデヒドへの酸化反応に一般的に用いられている条件で行い、化合物(12c)を得ることができる。酸化剤は5～20当量用いることが好ましい。

#### [工程C11]

15 化合物(12c)に化合物(13c)を反応させ、化合物(17c)を得る工程である。この場合、化合物(13c)は2～10当量用いることが好ましい。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチルー2-ピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(12c)および(13c)を混  
20 合し、20℃から150℃の温度で反応を行い、化合物(17c)を得ることができる。

#### [工程C12]

化合物(12c)にヒドラジンを反応させ、化合物(15c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C11]と同様の条件で反応を行うことができる。  
25 ジンは2～10当量用いることが好ましい。

#### [工程C13]

化合物 (15 c) と化合物 (16 c) を置換反応させることにより、化合物 (17 c) を得る工程である。製造方法Aの[工程A 2]と同様の条件で反応を行うことができる。化合物 (16 c) は1～3当量用いることが好ましい。

[工程C 14]

- 5 化合物 (17 c) のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物 (14 c) を得る工程である。製造方法Aの[工程A 13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C 15]

化合物 (5 c) に化合物 (6 c) を反応させ、化合物 (18 c) を得る工程である。製造方法Aの[工程A 6]と同様の条件で反応を行うことができる。

10 [工程C 16]

化合物 (18 c) の加水分解反応により、化合物 (19 c) を得る工程である。

加水分解反応の反応条件として、特に制限されるものではないが、例えば、化合物 (18 c) を塩基存在下、0℃から100℃の温度で反応を行い、化合物 (19 c) を得ることができる。

- 15 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いることができる。塩基は1～2当量用いることが好ましい。

[工程C 17]

- 20 化合物 (19 c) に還元剤を反応させ、化合物 (20 c) を得る工程である。還元反応の反応条件としては、カルボン酸からメチルアルコールへの還元反応に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。

還元剤としては、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド錯体等のボラン誘導体または水素化ほう素ナトリウム等を用いることができる。

- 25 還元剤は5～30当量用いることが好ましい。

還元剤としてボラン誘導体を用いる場合、反応溶媒として1, 4-ジオキサン、

- 49 -

テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用い、 $-78^{\circ}\text{C}$ から $35^{\circ}\text{C}$ で反応を行い、化合物(20 c)を得ることができる。

または還元剤として水素化ほう素ナトリウムを用いる場合、まず化合物(19 c)とクロロギ酸イソブチル等の活性化剤と $-78^{\circ}\text{C}$ から $20^{\circ}\text{C}$ の温度で反応を行う。次いで $-78^{\circ}\text{C}$ から $35^{\circ}\text{C}$ の温度で水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させ、化合物(20 c)を得ることができる。反応溶媒として1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。

[工程C18]

化合物(20 c)のチオアミド化反応により、化合物(21 c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C19]

化合物(21 c)を塩基存在下、シリル化剤と反応させ、化合物(22 c)を得る工程である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。塩基としてはイミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。シリル化剤としては*t*-ブチルジメチルクロロシラン、*t*-ブチルクロロジフェニルシラン等を用いることができる。塩基は1.0~1.5当量、シリル化剤は1.0~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は $0^{\circ}\text{C}$ から $80^{\circ}\text{C}$ で反応を行うことができる。

[工程C20]

化合物(22 c)のメチル化により、化合物(23 c)を得る工程である。

製造方法Cの[工程C7]と同様の条件で反応を行うことができる。

25 [工程C21]

化合物(23 c)を加水分解することにより、化合物(24 c)を得る工程で



- 50 -

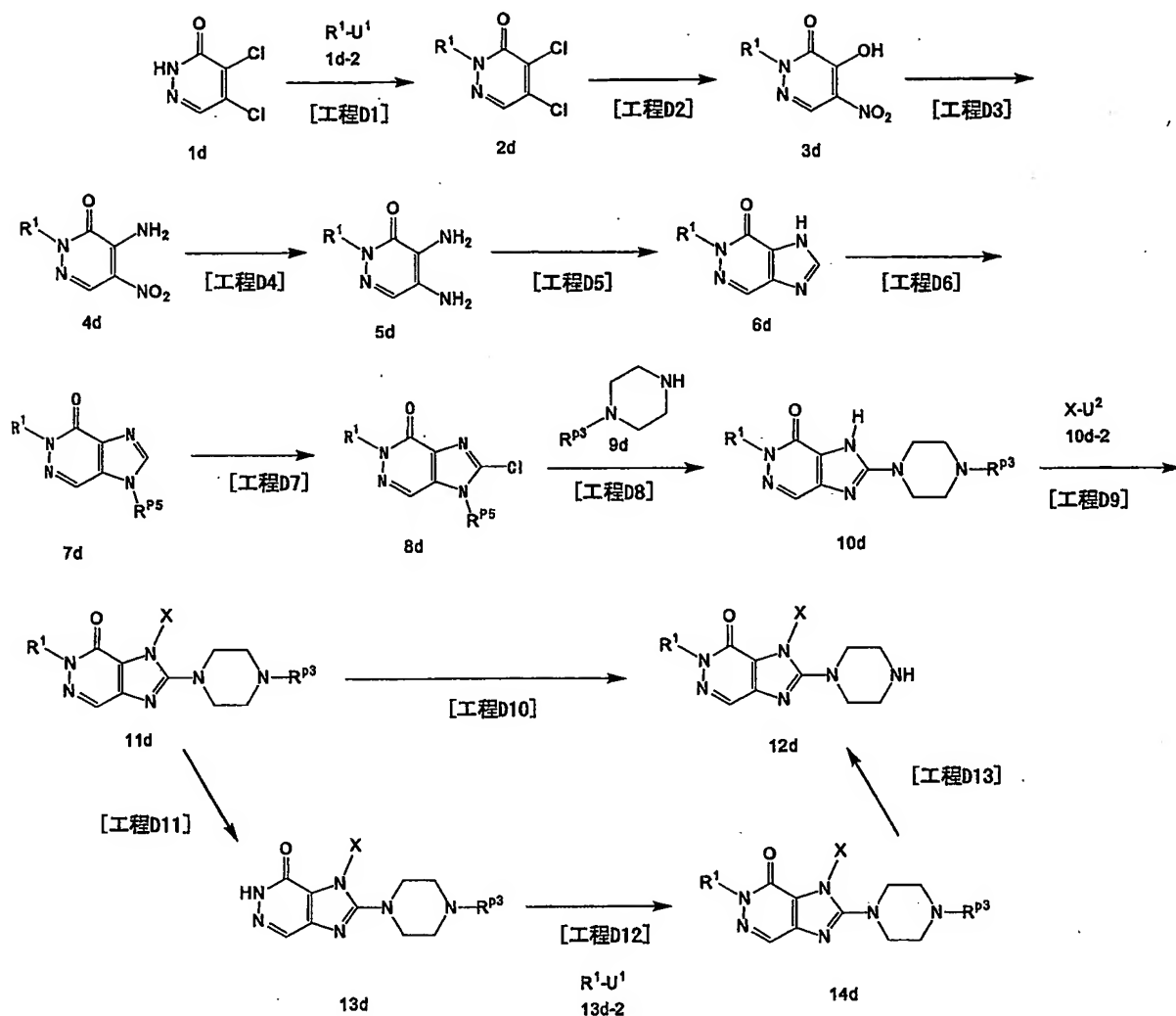
ある。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの酸の存在下、50℃から100℃の温度で反応を行い、化合物(24c)を得ることができる。

- 5    こうした反応条件が $-R^{P3}$ の脱保護を伴う場合、 $-NH-$ を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 $R^{P3}$ がt-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルミアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の
- 10   存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

製造方法D

- 51 -



## [工程D1]

化合物(1d)と化合物(1d-2)を反応させることにより、化合物(2d)を得る工程である。

- 5 化合物(1d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、ブロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。化合物(1d-2)は1~1.5当量用いることが好ましい。
- 10

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジクロ

- ロメタンなどを用いることができる。反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等を用いることができる。この場合、塩
- 5 基を1~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程D2]

化合物(2d)に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物(3d)を得る工程である。

- 10 反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。亜硝酸塩として亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等を用いることができる。亜硝酸塩は3~5当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

15 [工程D3]

化合物(3d)とアンモニアを反応させることにより、化合物(4d)を得る工程である。アンモニアは10~20当量用いることが好ましい。

反応条件としては、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

20 [工程D4]

化合物(4d)を水素雰囲気下あるいは2~3当量のヒドラジン存在下、金属触媒を用いて、接触還元を行うことにより、化合物(5d)を得る工程である。

- 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水、また
- 25 たはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。金属触媒は質量比で0.

- 53 -

5～10%の量を用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

## [工程D5]

化合物(5d)にオルトギ酸エステルを反応させることにより、化合物(6d)を得る工程である。

反応は、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下で行う。オルトギ酸エステルとしては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルなどを用いることができる。オルトギ酸エステルは質量比で1～20倍の量、カルボン酸無水物は3～10当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から200℃で行うことができる

## 10 [工程D6]

化合物(6d)の1位のNH基を保護し、化合物(7d)を得る工程である。

保護剤としてはN,N-ジメチルスルファモイルクロライド、塩化トリチル、二炭酸ジ-*t*-ブチル、ベンジルブロマイド等を用いることができる。保護剤は1～1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を用いることができる。塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。塩基は通常1.2当量用いることが好ましいが、保護剤が二炭酸ジ-*t*-ブチルの場合0.005～0.1当量の4-ジメチルアミノピリジンを用いることが好ましい。反応温度は20℃から200℃で反応を行うことができる。

## [工程D7]

化合物(7d)のクロル化により、化合物(8d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。

25 化合物(7d)を-100℃から20℃の温度で塩基を反応させ、次いでクロル化試薬を作用させ、化合物(8d)を得ることができる。またクロル化試薬の存

- 54 -

在下で塩基を反応させ、化合物（8 d）を得ることができる。反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等を用いることができる。塩基としては *n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、マグネシウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。

5 塩基は1～1.5当量用いることが好ましい。クロル化試薬としては、ヘキサクロロエタン、N-クロロコハク酸イミド等を用いることができる。クロル化試薬は1～3当量用いることが好ましい。

## [工程D 8]

10 化合物（8 d）に化合物（9 d）を反応させ、化合物（10 d）を得る工程である。製造方法Aの[工程A 6]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程D 9]

化合物（10 d）と化合物（10 d-2）を置換反応させることにより、化合物（11 d）を得る工程である。製造方法Aの[工程A 4]と同様の条件で反応を行

15 うことができる。

## [工程D 10]

化合物（11 d）のR<sup>P3</sup>を脱保護して、化合物（12 d）を得る工程である。製造方法Aの[工程A 13]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程D 11]

20 化合物（11 d）の5位置換の脱アルキル化反応により、化合物（13 d）を得る工程である。脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、以下のように行うことができる。

R<sup>1</sup>がベンジルオキシメチルの場合、化合物（11 d）のジクロロメタン等の溶液中、-100℃から20℃の温度で、3～10当量の三臭化ほう素または三

25 塩化ほう素等を反応させて、化合物（13 d）を得ることができる。

こうした反応条件がR<sup>P3</sup>の脱保護を伴う場合、-NH-を保護反応により再

- 55 -

保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 $R^{P3}$ が *t*-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

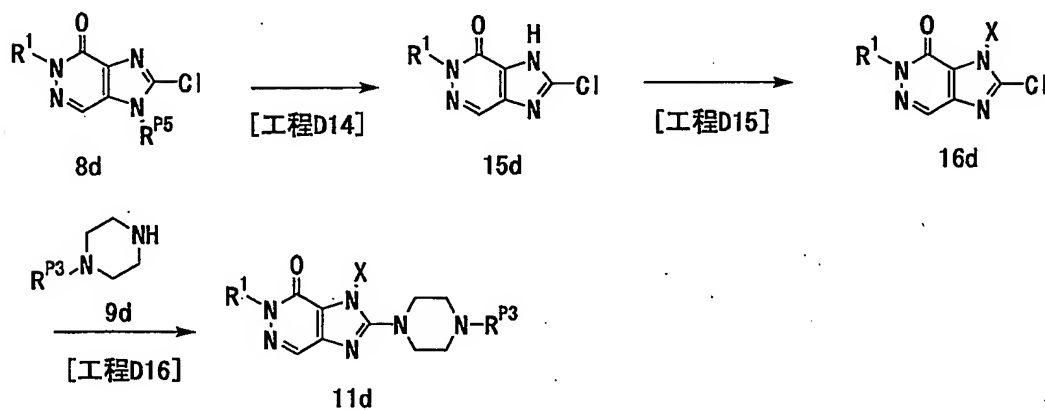
## [工程D12]

化合物(13d)と化合物(13d-2)を反応させることにより、化合物(14d)を得る工程である。製造方法Dの[工程D1]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程D13]

化合物(14d)の $R^{P3}$ を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(11d)製造の別法である。



15

## [工程D14]

化合物(8d)を脱保護して、化合物(15d)を得る工程である。

脱保護の方法は保護基に合わせて一般的に用いられている条件にて反応を行うことができる。例えば *t*-ブトキシカルボニル基の場合は、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアなどの塩基を、0℃

20

- 56 -

から100℃で作用させて脱保護することができる。なお前工程のクロル化の反応の後処理でこれらの溶媒、塩基を加えることによって化合物(8d)を単離することなく脱保護することもできる。

[工程D15]

- 5 化合物(15d)にXを導入して化合物(16d)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]と同様にX-U<sup>2</sup>を反応させることができる。

またアルコール(X-OH)を光延反応によって導入することもできる。すなわち、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルコール(X-OH)とアゾジカルボン酸ジアルキルエステル、トリフェニルホスフィンを-70度から50度で反応

- 10 させることにより化合物(16d)を得ることができる。

[工程D16]

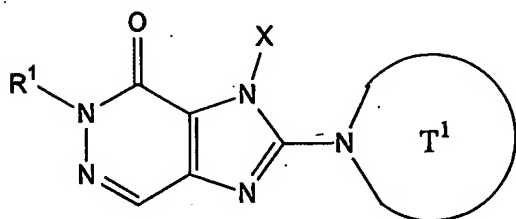
化合物(16d)と化合物(9d)を反応させて、化合物(11d)を得る工程である。

- 15 製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で行うことができる。

製造方法E

上記製造方法Cの[工程C5]または[工程C15]において、化合物(6c)のかわりに、H-T<sup>1a</sup>で表される化合物(8b)を、[工程C5]と同様の条件下で反応させ、さらに上記[工程C6]～[工程C21]を適宜用いること

- 20 により、式

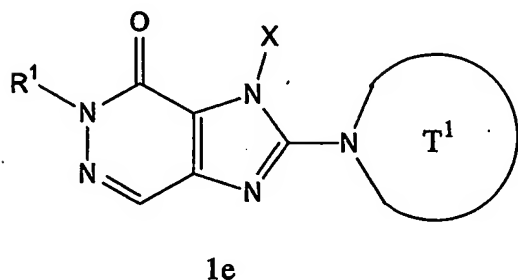


1e

で表される化合物(1e)を得ることができる。

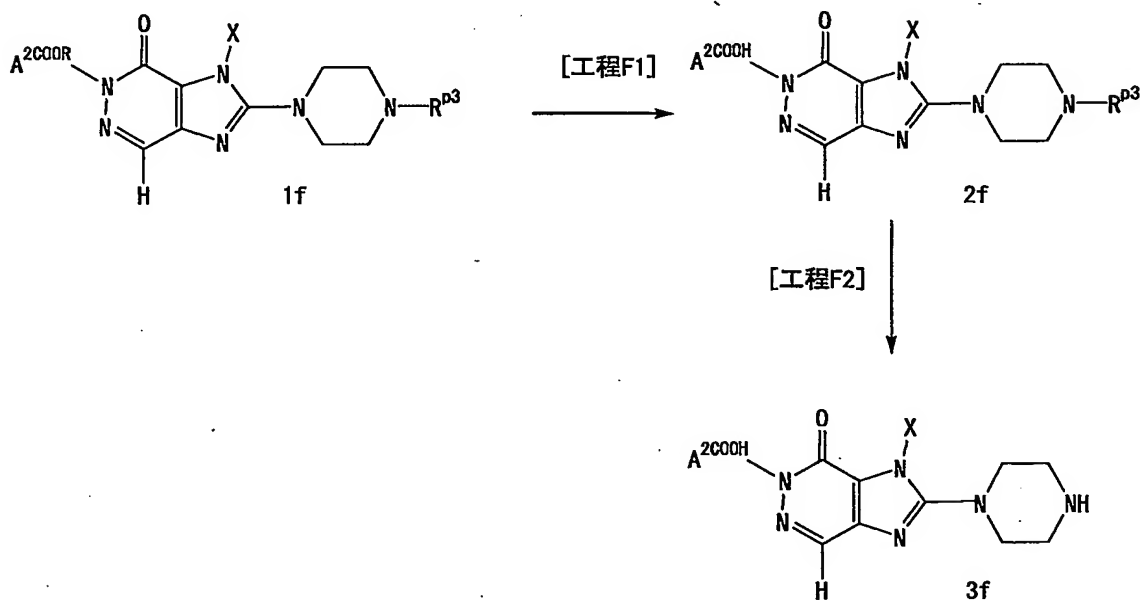
- 57 -

上記製造方法Dの〔工程D8〕において、化合物（9d）のかわりに、H-T<sup>1a</sup>で表される化合物（8b）を、〔工程D8〕と同様の条件下で反応させ、さらに上記〔工程D9〕～〔工程D13〕を適宜用いることにより、式



5 で表される化合物（1e）を得ることができる。

#### 製造方法F



#### 〔工程F1〕

化合物（1f）のエステル基を加水分解して、化合物（2f）を得る工程である。  
 10 る。製造方法Cの〔工程C16〕と同様の条件で反応を行うことができる。

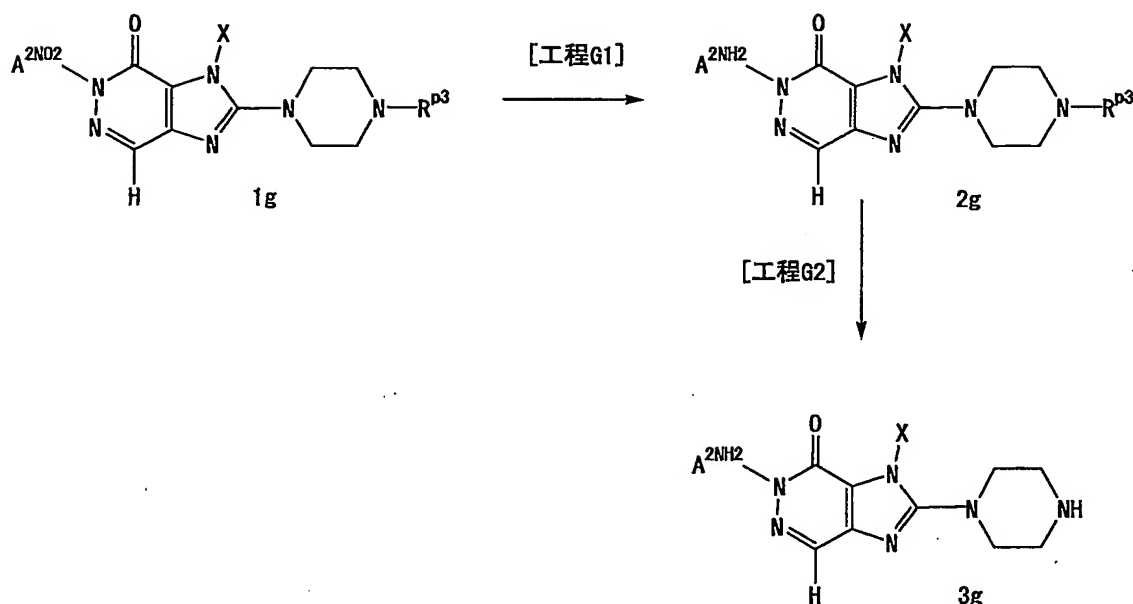
#### 〔工程F2〕

化合物（2f）のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物（3f）を得る工程である。製造方法Aの〔工程A13〕と同様の条件で反応を行うことができる。

#### 製造方法G



- 58 -



## [工程 G 1]

化合物 (1 g) のニトロ基を還元して、化合物 (2 g) を得る工程である。

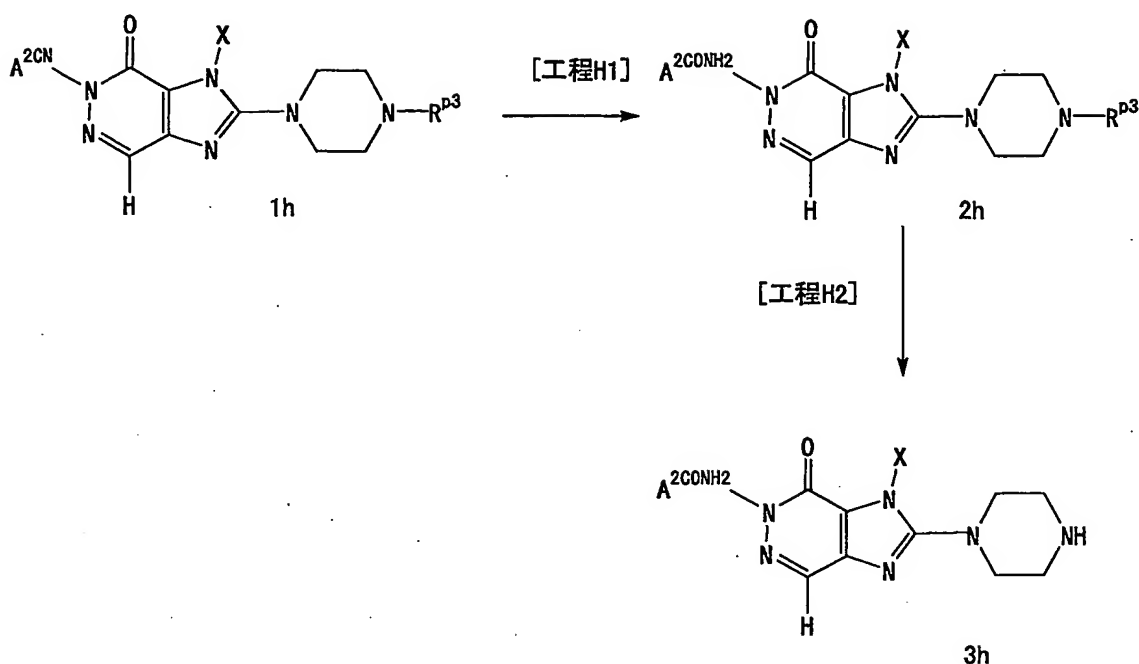
- 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。還元剤としては、鉄、錫、亜鉛等を用いることができる。触媒としては塩酸、または塩化アンモニウム等のアンモニウム塩を用いることができる。反応温度は  $20^{\circ}\text{C}$  から  $120^{\circ}\text{C}$  で反応を行うことができる。

## [工程 G 2]

- 10 化合物 (2 g) の  $R^{p3}$  を脱保護して、化合物 (3 g) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 H

- 59 -



#### [工程H1]

化合物（1h）のニトリル基を加水分解して、化合物（2h）を得る工程である。

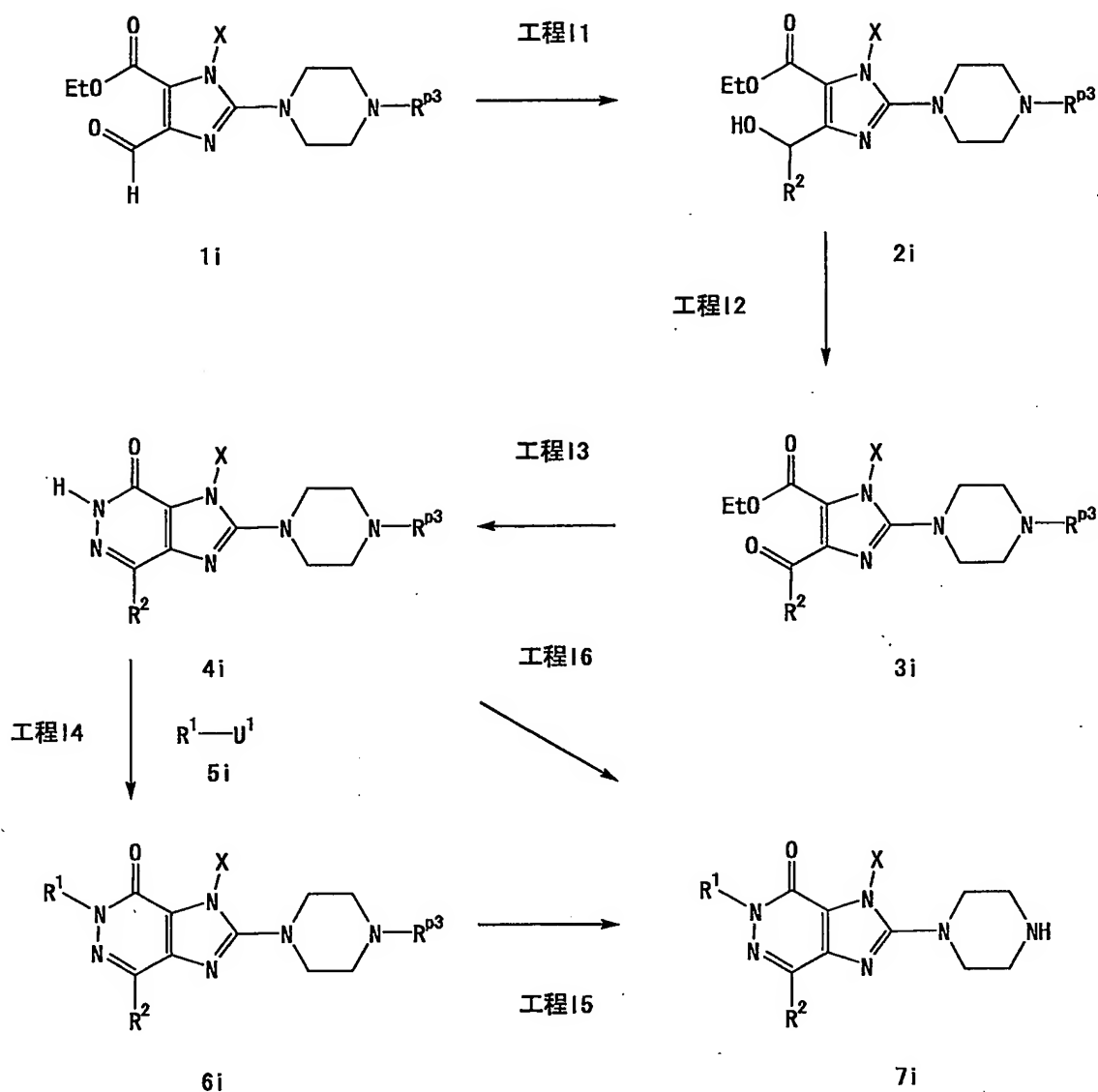
- 5 反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。
- 化合物（1h）を $-20^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ の温度で塩基の存在下、過酸化水素を反応させ、化合物（2h）を得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、アンモニアまたはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用
- 10 いることができる。

#### [工程H2]

化合物（2h）の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物（3h）を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法I

- 60 -



## [工程 I 1]

化合物 (1 i) にアルキル金属剤またはアリール金属剤を反応させ化合物 (2 i) を得る工程である。

- 5 反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。
- 化合物 (1 i) に -100℃ から 100℃ の温度で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルキルリチウム、アリールリチウム、アルキルグリニヤール、アリールグリニヤール等を反応させることができる。または、0℃ から 50℃ の温度で、N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン等の溶媒中、アルキル亜鉛、アリール亜鉛を反応させることができる。
- 10

## [工程 I 2]

化合物 (2 i) を酸化して化合物 (3 i) を得る工程である。

酸化剤としては、一般的にアルコールの酸化に用いられている試薬を用いることができる。具体的には例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、2

- 5 0℃から100℃までの温度で、二酸化マンガンをを用いることができる。または、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、20℃から100℃までの温度で、三酸化硫黄ピリジンを用いることもできる。または、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、-50℃から50℃の温度で、デスーマーチン パーヨーディナン (Dess-Martin periodinane) を用いることができる。

## 10 [工程 I 3]

化合物 (3 i) にヒドラジンを反応させ、化合物 (4 i) を得る工程である。

製造方法Cの [工程 C 1 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程 I 4]

- 化合物 (4 i) と化合物 (5 i) を置換反応させることにより、化合物 (6
- 15 i) を得る工程である。製造方法 [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程 I 5]

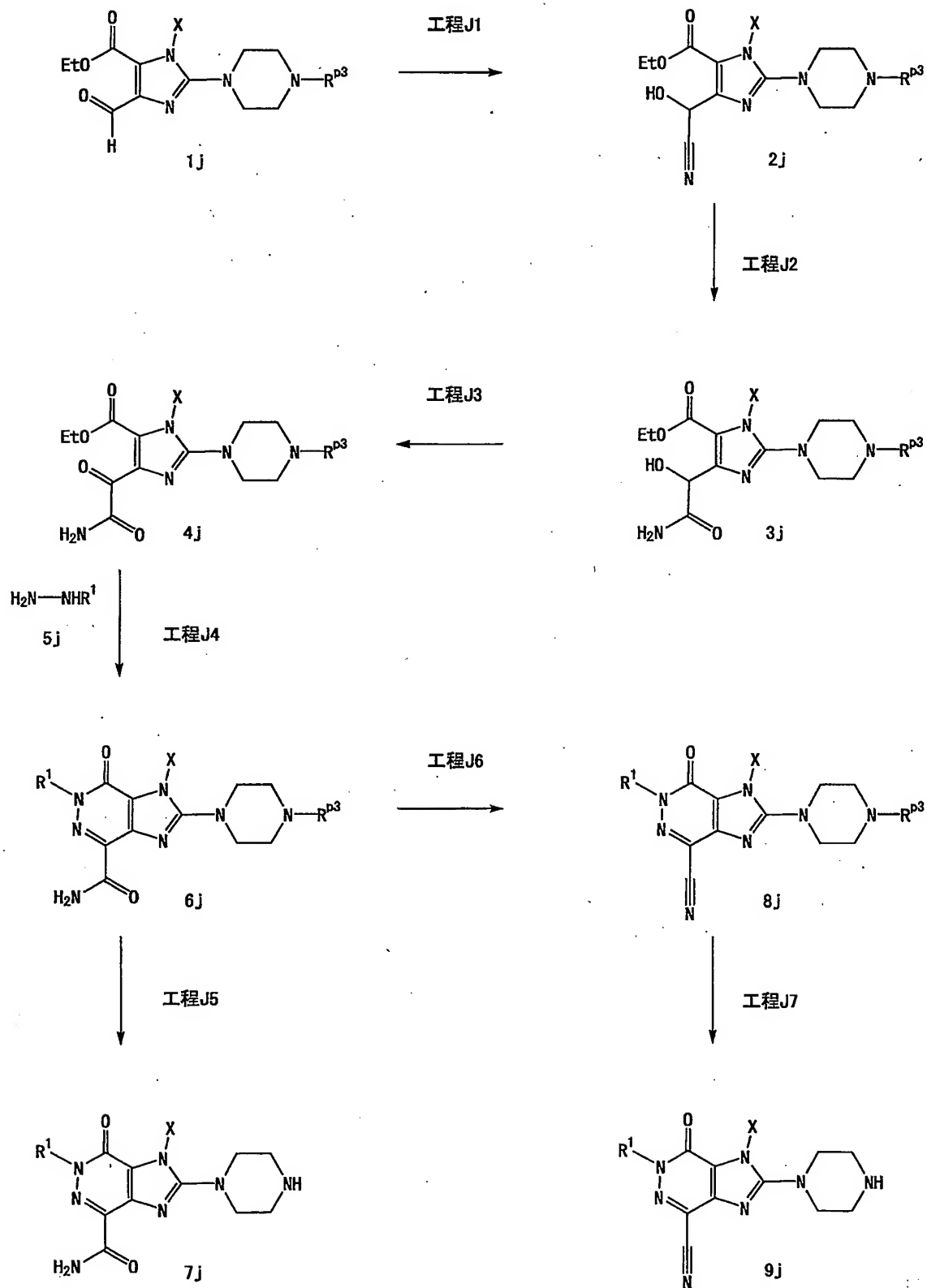
化合物 (6 i) の  $R^{p3}$  を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法Aの [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

## 20 [工程 I 6]

式中の化合物 (7 i) の  $R^1$  が H の場合、化合物 (4 i) の  $R^{p3}$  を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法Aの [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 J

- 62 -



## [工程 J 1]

触媒の存在下、化合物 (1 j) にシアノ化剤を反応させ、化合物 (2 j) を得

る工程である。

- シアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。触媒としては酢酸等を用いることができる。溶媒としては、例えばアセトニトリル等を用いることができる。反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

5      [工程 J 2]

化合物 (2 j) のニトリル基を加水分解して、化合物 (3 j) を得る工程である。製造方法 H の [工程 H 1] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 J 3]

- 10      化合物 (3 j) の水酸基を酸化して、化合物 (4 j) を得る工程である。製造方法 I の [工程 I 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 J 4]

化合物 (4 j) に化合物 (5 j) を反応させ、化合物 (6 j) を得る工程である。製造方法 C の [工程 C 1 1] と同様の条件で反応を行うことができる。

- 15      [工程 J 5]

化合物 (6 j) の R<sup>3</sup> を脱保護して、化合物 (7 j) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 J 6]

- 20      化合物 (6 j) のカルバモイル基を塩基の存在下、脱水して、化合物 (8 j) を得る工程である。

脱水剤として、例えばオキシ塩化リンを用いることができる。塩基としてはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用いることができる。または無溶媒で反応を行うことができる。反応温度は、0℃から100℃で反応を行うことができる。

- 25      [工程 J 7]

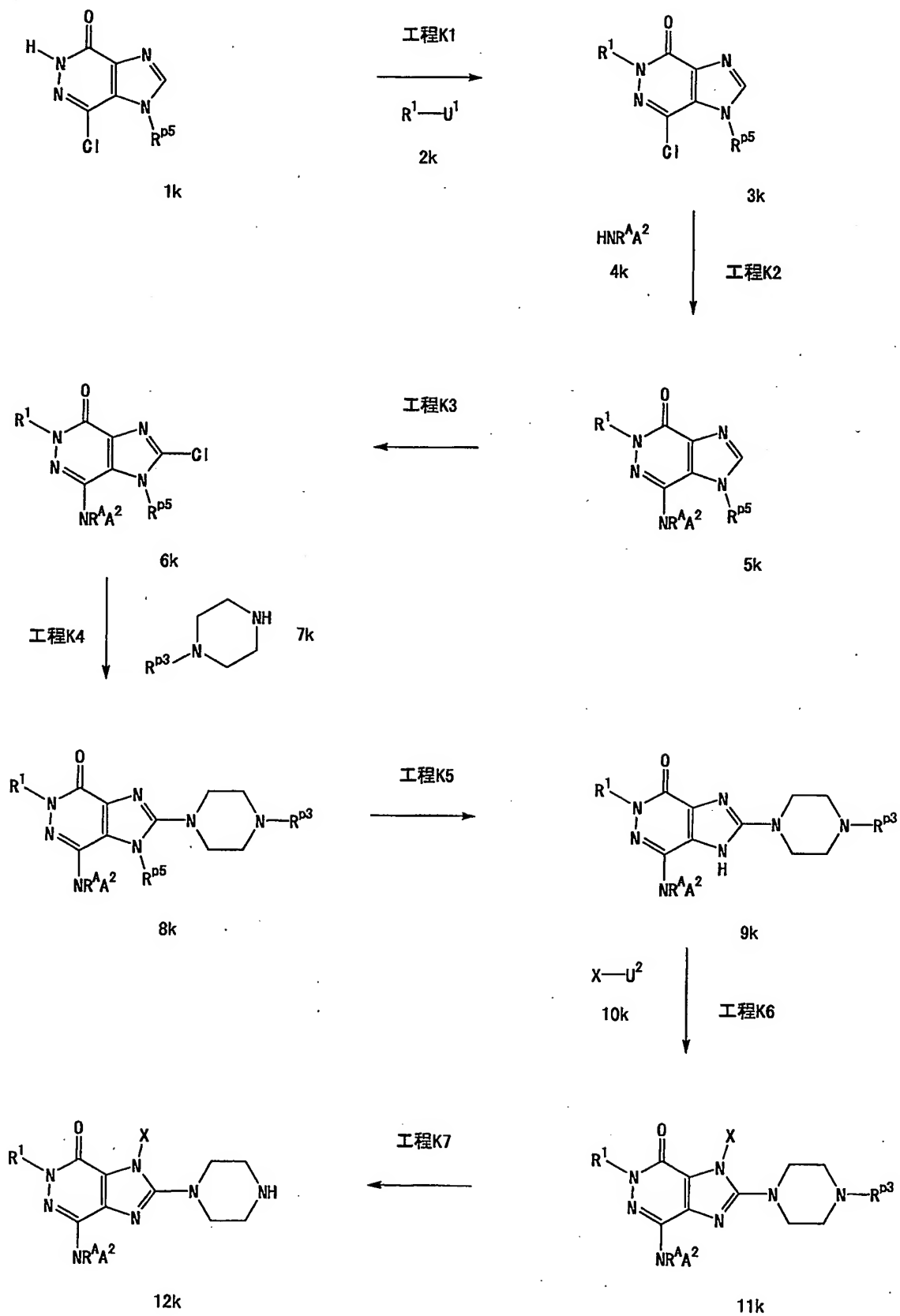
化合物 (8 j) の R<sup>3</sup> を脱保護して、化合物 (9 j) を得る工程である。製

- 64 -

造方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法K

- 65 -



[工程K 1]



- 66 -

化合物（1 k）と化合物（2 k）を置換反応させることにより、化合物（3 k）を得る工程である。製造方法Aの〔工程A 2〕と同様の条件で反応を行うことができる。

## 〔工程K 2〕

- 5 化合物（3 k）と化合物（4 k）を置換反応させることにより、化合物（5 k）を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、または無溶媒で、（3 k）および（4 k）を混合し、

10 20℃から200℃の温度で反応を行い、化合物（5 k）を得ることができる。

## 〔工程K 3〕

化合物（5 k）のクロル化により、化合物（6 k）を得る工程である。製造方法Dの〔工程D 7〕と同様の条件で反応を行うことができる。

## 〔工程K 4〕

- 15 化合物（6 k）に化合物（7 k）を反応させ、化合物（8 k）を得る工程である。製造方法Aの〔工程A 6〕と同様の条件で反応を行うことができる。

## 〔工程K 5〕

化合物（8 k）のR<sup>P5</sup>を脱保護して、化合物（9 k）を得る工程である。

- R<sup>P5</sup>の脱保護反応の条件としては、NH基保護基の脱離反応として、一般的
- 20 に用いられている条件で行うことができる。

例えば、R<sup>P5</sup>がベンジル基の場合、液化アンモニア中で、-78℃から-30℃の反応温度で、リチウム、ナトリウム等の金属を用いて反応を行うことができる。

## 〔工程K 6〕

- 25 化合物（9 k）と化合物（10 k）を置換反応させ、化合物（11 k）を得る工程である。製造方法Aの〔工程A 4〕と同様の条件で反応を行うことができる。

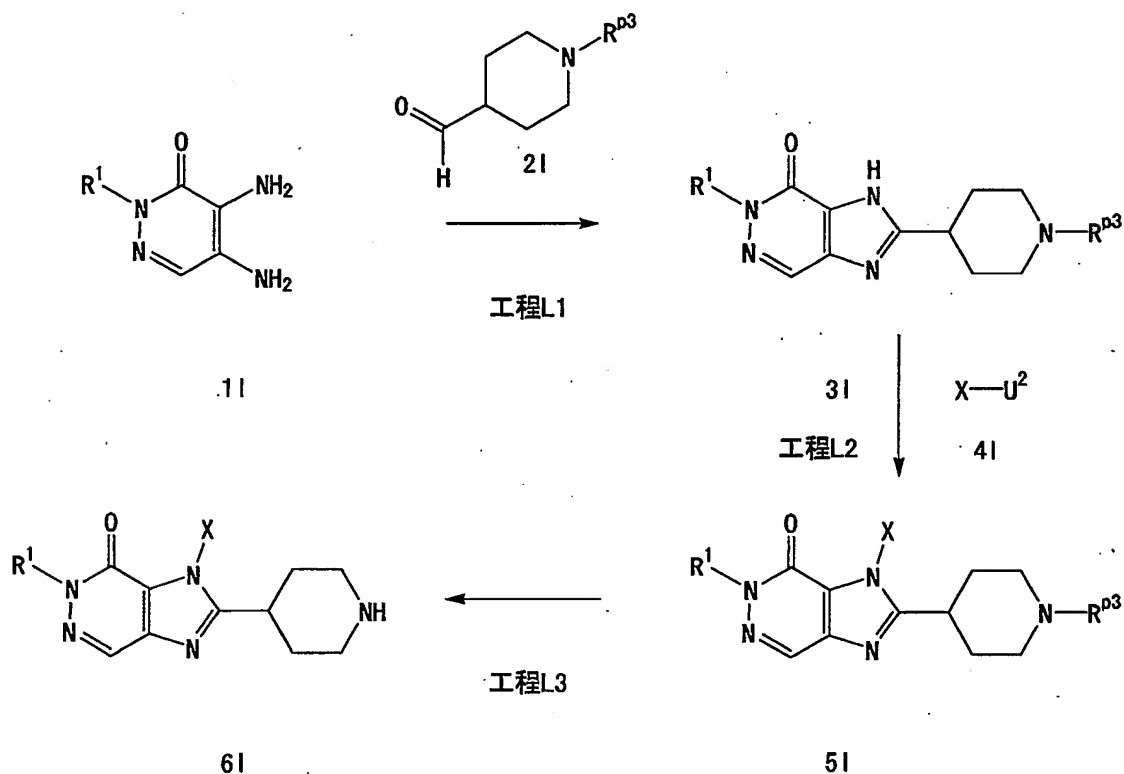
- 67 -

る。

[工程K7]

化合物(11k)の $R^{P3}$ を脱保護して、化合物(12k)を得る工程である。  
製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 5 製造方法L



[工程L1]

化合物(11)と化合物(21)を酸化剤の存在下で反応させ、化合物(31)を得る工程である。

- 10 酸化剤としては、塩化鉄(III)等の塩を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度は20℃から100℃で反応を行うことができる。

こうした反応条件が $N-R^{P3}$ の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、 $R^{P3}$ が *t*-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、*N,N*-

15

- 68 -

ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

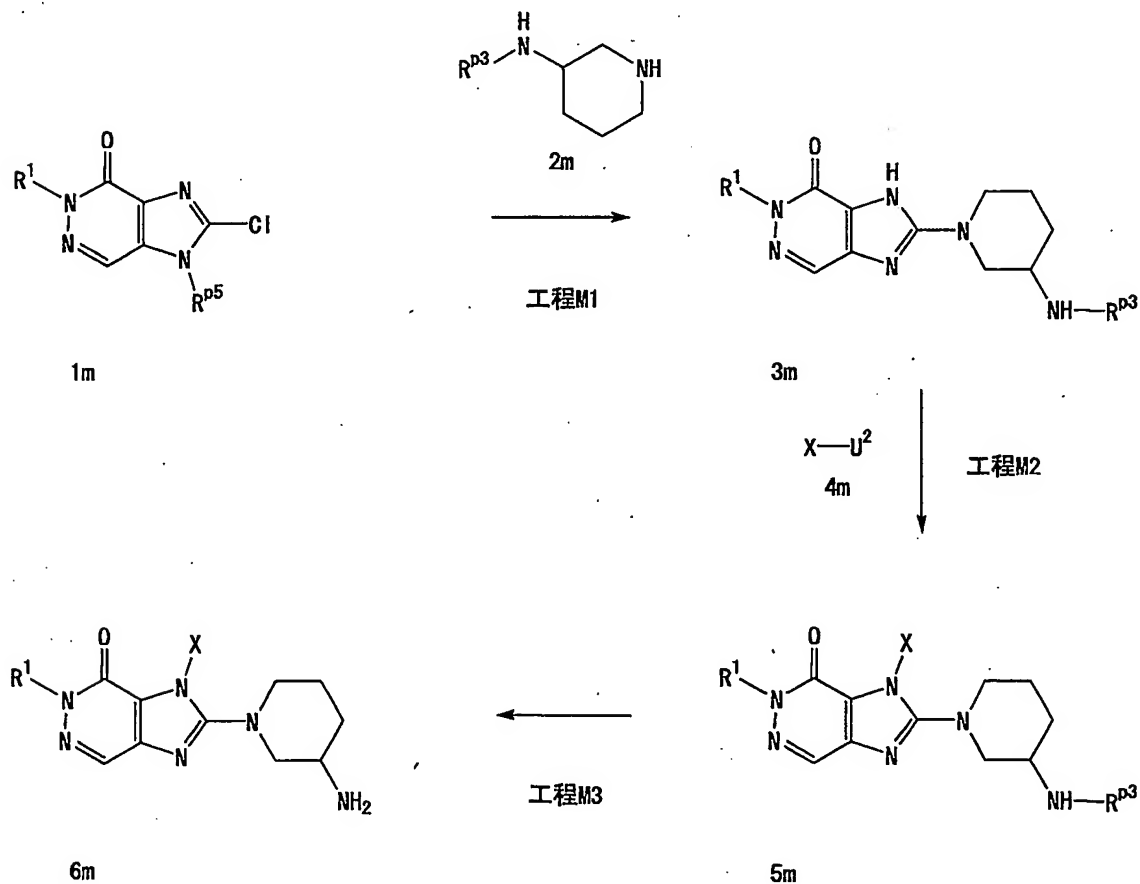
## 5 [工程L2]

化合物(31)と化合物(41)を反応させ、化合物(51)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程L3]

化合物(51)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(61)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 製造方法M



## [工程M1]

化合物(1m)に化合物(2m)を反応させ、化合物(3m)を得る工程であ

る。製造方法Aの〔工程A 6〕と同様の条件で行うことができる。

〔工程M 2〕

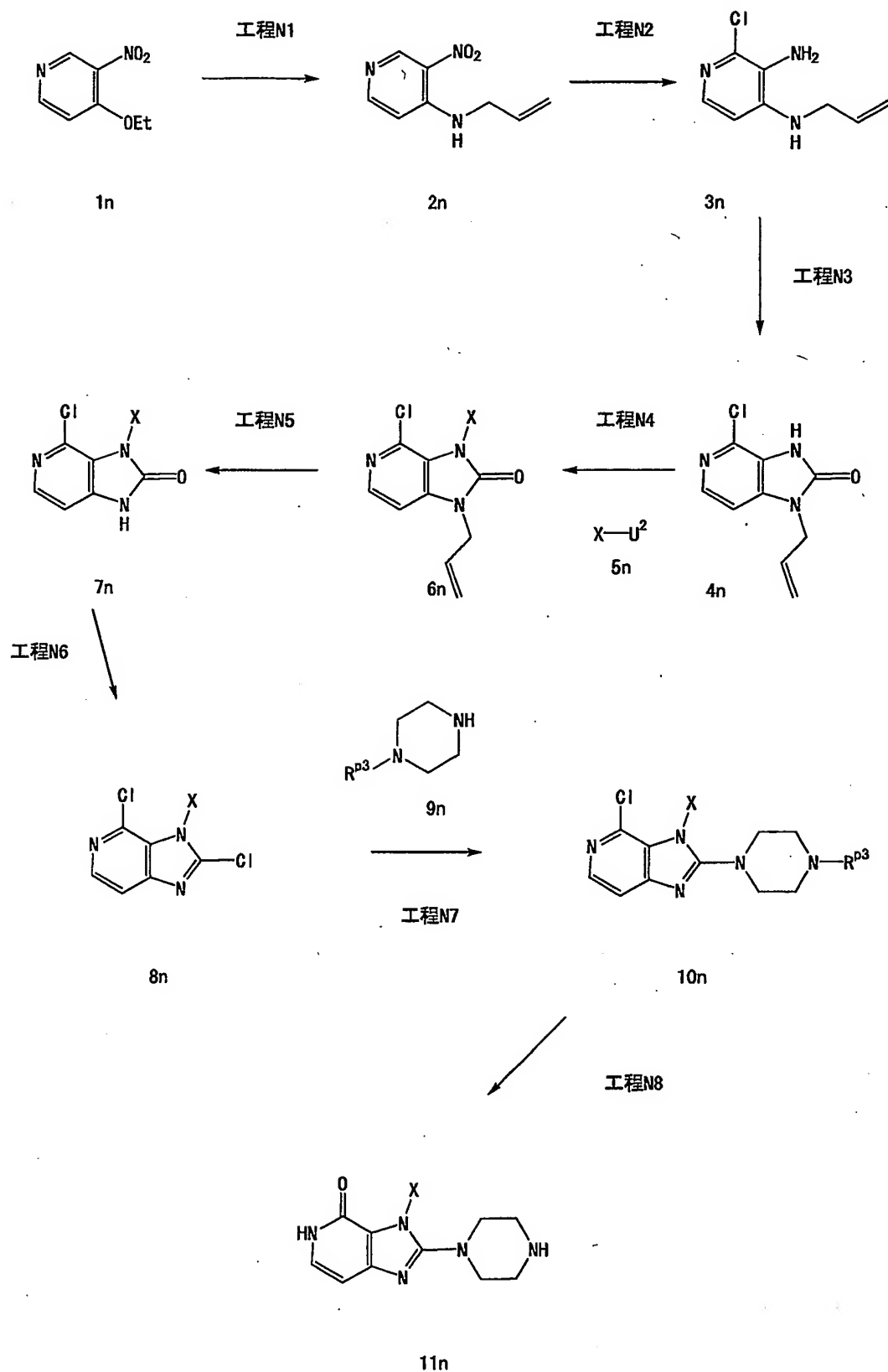
化合物（3 m）と化合物（4 m）を反応させ、化合物（5 m）を得る工程である。製造方法Aの〔工程A 4〕と同様の条件で反応を行うことができる。

5 〔工程M 3〕

化合物（5 m）のR<sup>P3</sup>を脱保護して、化合物（6 m）を得る工程である。製造方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法N

- 70 -



## [工程N1]

化合物 (1 n) にアリルアミンを反応させ、化合物 (2 n) を得る工程である。

反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

[工程N2]

- 化合物(2n)をクロル化しながら、還元することにより、化合物(3n)を得る工程である。

還元剤としては、塩化錫等の錫塩を用いることができる。溶媒としては濃塩酸を用いることができる。反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程N3]

- 10 化合物(3n)に炭酸N, N'-ジスクシンイミジルを反応させることにより、化合物(4n)を得る工程である。

反応はアセトニトリル、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いることができる。反応温度としては、20℃から100℃で行うことができる。

[工程N4]

- 15 化合物(4n)と化合物(5n)を反応させ、化合物(6n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N5]

化合物(6n)のアリル基を脱離させて化合物(7n)を得る工程である。

- 20 反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、水等の溶媒中、20℃から100℃で、オスミウム酸および過ヨウ素酸ナトリウムを作用させ、化合物(7n)を得ることができる。

[工程N6]

化合物(7n)をクロル化して、化合物(8n)を得る工程である。

- 25 反応条件としては、特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。例えば、オキシ塩化リン等の溶媒中、

- 72 -

五塩化リンの試薬を、0℃から150℃の温度で作用させて、化合物(8n)を得ることができる。

[工程N7]

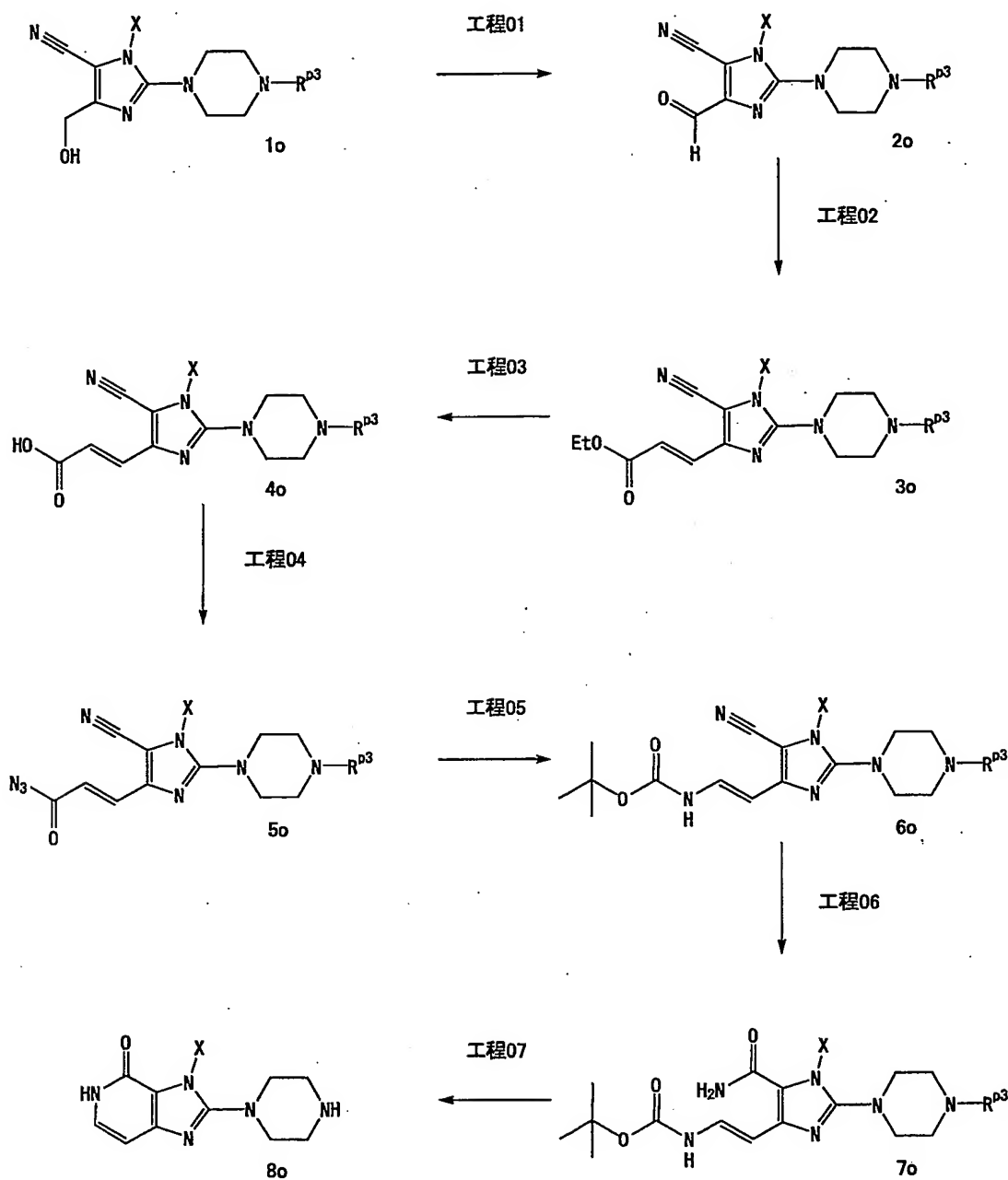
- 化合物(8n)に化合物(9n)を反応させることにより、化合物(10n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N8]

化合物(10n)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(11n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 10 製造方法O

- 73 -



## [工程01]

化合物(1o)の水酸基を酸化して、化合物(2o)を得る工程である。製造方法Iの[工程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 5 [工程02]

化合物(2o)とジエチルホスホノ酢酸エチルを塩基の存在下で反応させ、化合物(3o)を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いる



- 74 -

ことができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、N，N－ジホルムアミド等を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

## [工程O3]

- 5 化合物(3o)のエステルを加水分解して、化合物(4o)を得る工程である。製造方法Cの[工程C16]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程O4]

化合物(4o)に塩基の存在下、ジフェニルホスホン酸アジドを反応させ、化合物(5o)を得る工程である。

- 10 反応溶媒としては、トルエン、t－ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンを用いることができる。反応温度としては、－50℃から50℃で反応を行うことができる。

## [工程O5]

- 15 化合物(5o)を転位させ、化合物(6o)を得る工程である。

反応条件としては、t－ブタノール中で50℃から100℃で行うことができる。

## [工程O6]

- 20 化合物(6o)のニトリル基を加水分解して、化合物(7o)を得る工程である。製造方法Hの[工程H1]と同様の条件で反応を行うことができる。

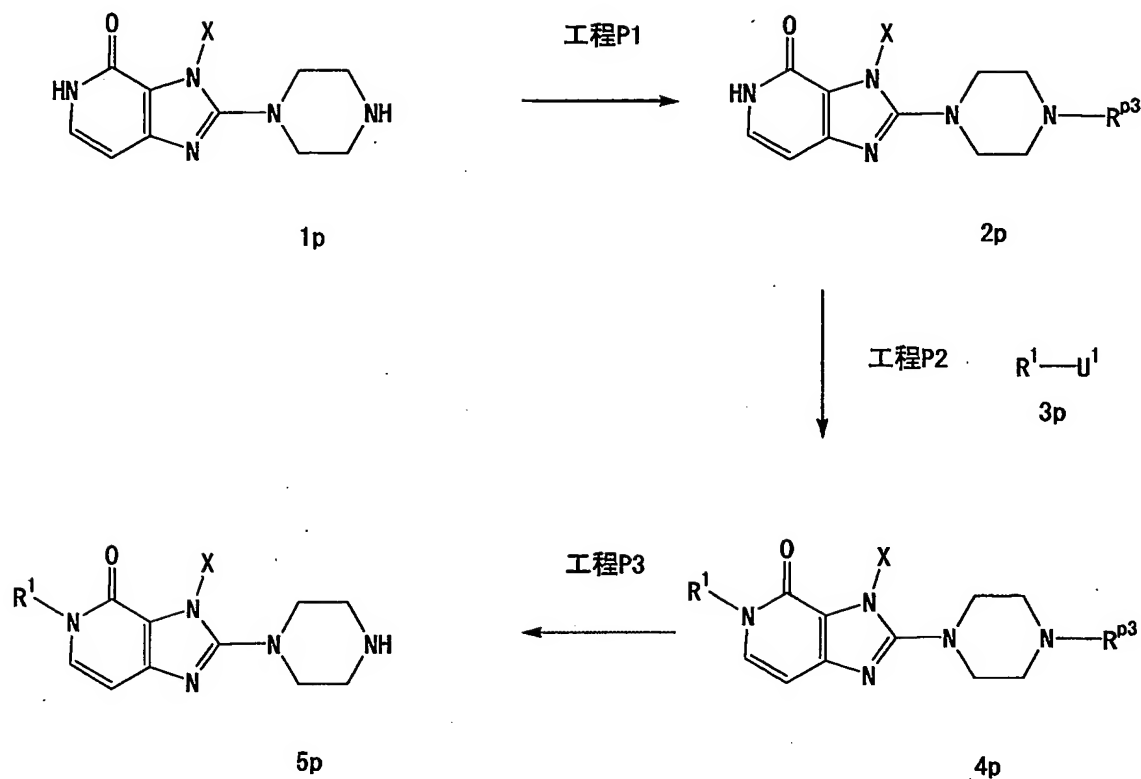
## [工程O7]

化合物(7o)に酸を作用させ、化合物(8o)を得る工程である。

- 25 酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、1，4－ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度としては、0℃から50℃で反応を行うことができる。

- 75 -

## 製造方法P



## [工程 P 1]

化合物 (1 p) を保護して、化合物 (2 p) を得る工程である。

- 5 NH基保護試薬としては、一般的にNH基保護基導入に用いられている試薬を用いることができるが、例えば、具体例として、 $R^{p3}$ が *t*-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃
- 10 の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる

## [工程 P 2]

化合物 (2 p) と化合物 (3 p) を反応させ、化合物 (4 p) を得る工程である。製造方法Aの [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程 P 3]

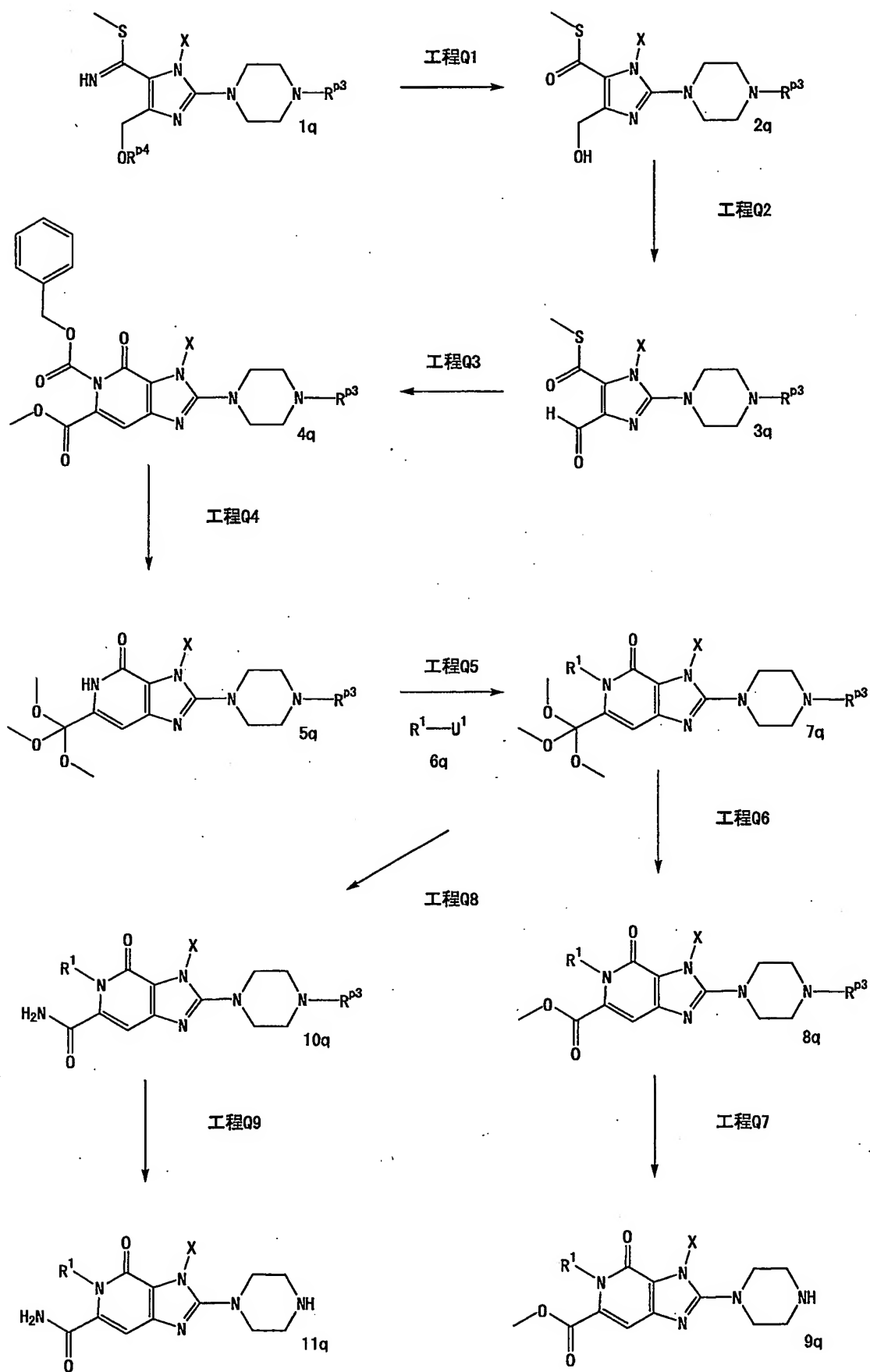
- 15 化合物 (4 p) の  $R^{p3}$  を脱保護して、化合物 (5 p) を得る工程である。製

- 76 -

造方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Q

- 77 -



- 78 -

## [工程Q 1]

化合物 (1 q) を加水分解して、(2 q) を得る工程である。

- 反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等を用いることができる。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

## [工程Q 2]

化合物 (2 q) の水酸基を酸化して、化合物 (3 q) を得る工程である。製造方法 I の [工程 I 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程Q 3]

- 10 化合物 (3 q) に塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルアミノー (ジメトキシホスホリル) -酢酸 メチルエステルを反応させ、化合物 (4 q) を得る工程である。

- 塩基としては、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン等を用いることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

## [工程Q 4]

化合物 (4 q) にナトリウムメトキシドを反応させ、化合物 (5 q) を得る工程である。

- 20 溶液としてはメタノールを用いることができる。反応温度としては、0℃から80℃で反応を行うことができる。

## [工程Q 5]

化合物 (5 q) と化合物 (6 q) を反応させ、化合物 (7 q) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

- 25 [工程Q 6]

化合物 (7 q) に酸を作用させ、化合物 (8 q) を得る工程である。製造方法

- 79 -

Oの〔工程O7〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程Q7〕

化合物(8q)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(9q)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A13〕と同様の条件で反応を行うことができる。

5 〔工程Q8〕

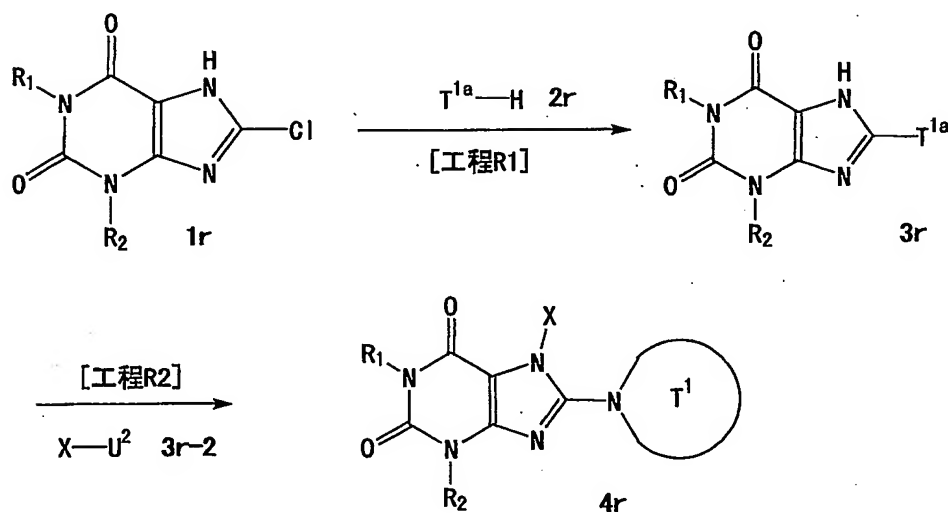
化合物(7q)をアンモニアと反応させ、化合物(10q)を得る工程である。

反応溶液としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度としては、20℃から150℃で反応を行うことができる。

〔工程Q9〕

- 10 化合物(10q)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(11q)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A13〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法R



〔工程R1〕

- 15 化合物(1r)に化合物(2r)を反応させ、化合物(3r)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの〔工程A6〕の条件と同様に行う。

〔工程R2〕

化合物(3r)と化合物(3r-2)を置換反応させることにより、化合物

- 80 -

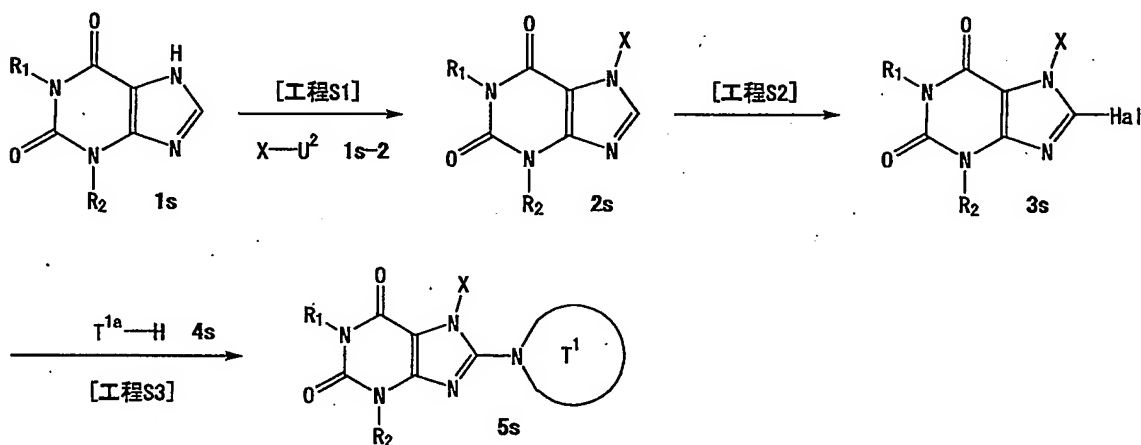
(3 r) の 7 位の アミノ基に置換基を導入した後に  $R^{P3}$  を脱保護し、化合物 (4 r) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

$R^{P3}$  の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 13] の条件と

5 同様に行う。

#### 製造方法 S



#### [工程 S 1]

化合物 (1 s) と化合物 (1 s - 2) を置換反応させることにより、化合物 (1 s) の 7 位の アミノ基に置換基を導入し、化合物 (2 s) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

#### [工程 S 2]

化合物 (2 s) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 s) を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 5] の条件と同様に行う。

#### [工程 S 3]

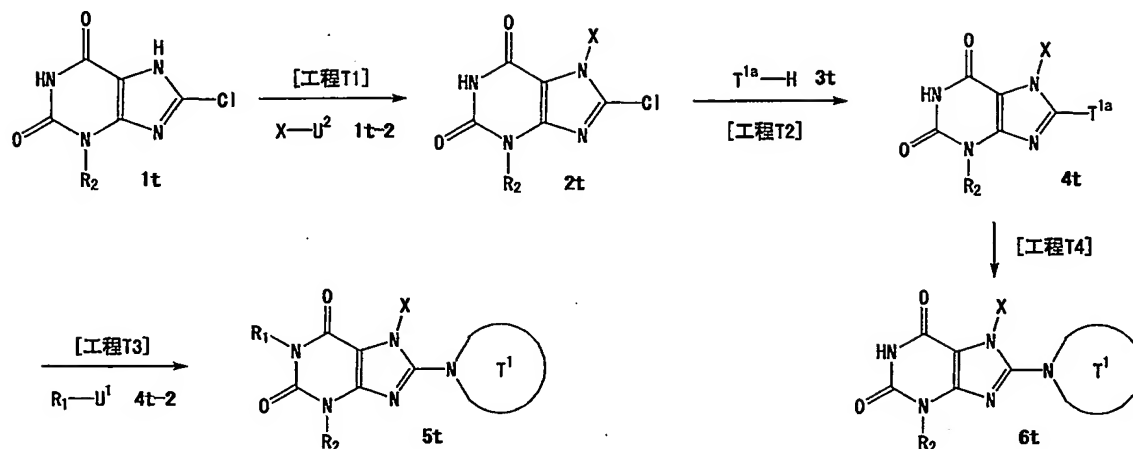
化合物 (3 s) に化合物 (4 s) を反応させた後に  $R^{P3}$  を脱保護し、化合物 (5 s) を得る工程である。

カップリングの反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 6] の条件と同様に行う。

- 81 -

$R^{p3}$ の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

#### 製造方法T



#### 5 〔工程T1〕

化合物(1t)と化合物(1t-2)を置換反応させることにより、化合物(1t)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(2t)を得る工程である。置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A4〕の条件と同様に行う。

#### 〔工程T2〕

- 10 化合物(2t)に化合物(3t)を反応させ、化合物(4t)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの〔工程A6〕の条件と同様に行う。

#### 〔工程T3〕

- 15 化合物(4t)の1位をアルキル化した後に $R^{p3}$ を脱保護し、化合物(5t)を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A2〕の条件と同様に行う。

$R^{p3}$ の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

#### 20 〔工程T4〕

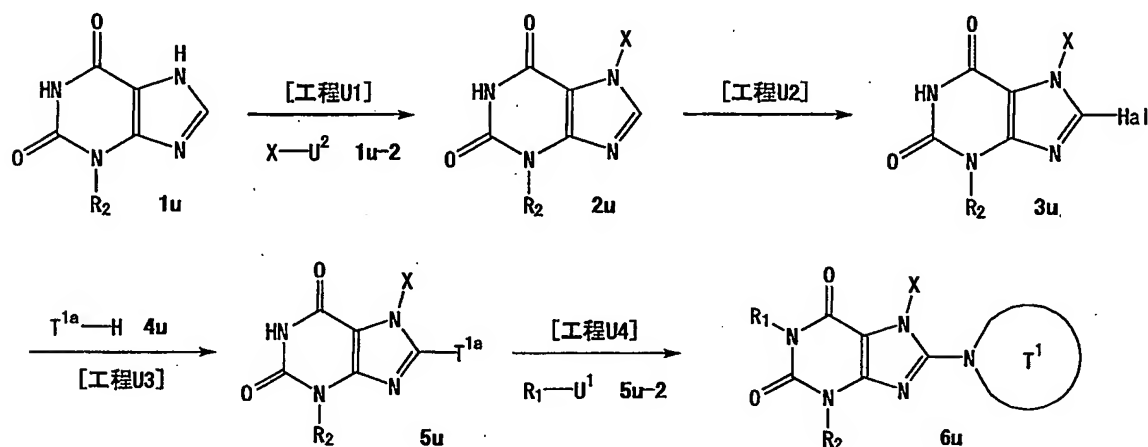


- 82 -

化合物 (4 t) の  $R^{p3}$  を脱保護し、化合物 (6 t) を得る工程である。

$R^{p3}$  の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 13] の条件と同様に行う。

### 製造方法 U



5

#### [工程 U 1]

化合物 (1 u) と化合物 (1 u - 2) を置換反応させることにより、化合物 (1 u) の 7 位のアミノ基に置換基を導入し、化合物 (2 u) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

#### 10 [工程 U 2]

化合物 (2 u) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 u) を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 5] の条件と同様に行う。

#### [工程 U 3]

#### 15 化合物 (3 u) に化合物 (4 u) を反応させ、化合物 (5 u) を得る工程である。

反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 6] の条件と同様に行う。

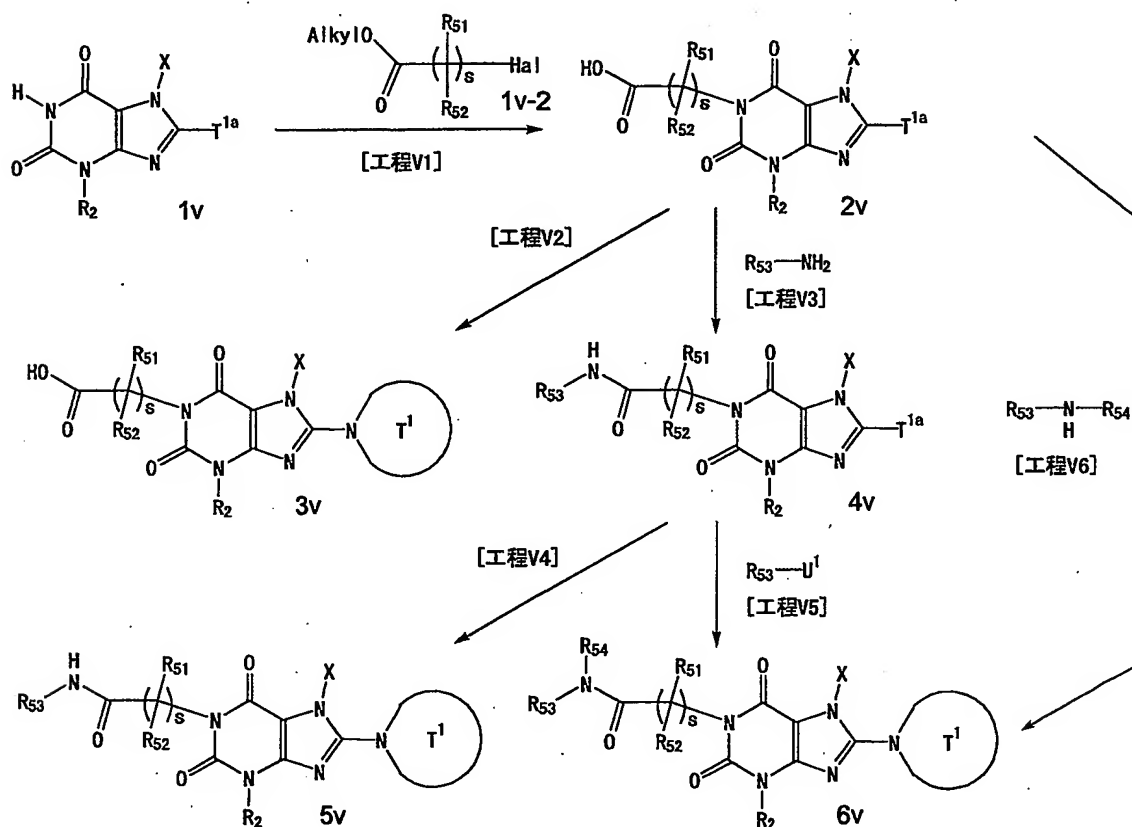
#### [工程 U 4]

#### 20 化合物 (5 u) の 1 位をアルキル化した後に $R^{p3}$ を脱保護し、化合物 (6 u) を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A2〕の条件と同様に行う。

R<sup>p3</sup>の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

## 5 製造方法V



[式中、各記号は、前記定義に同じ基を、AlkylはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す。]

### [工程V1]

- 10 化合物(1v)の1位をアルキル化した後、加水分解して化合物(2v)を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナト

- リウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、
- 5    ブロモ酢酸メチル、ブロモ酢酸エチル等の式 (1 v - 2) で示される化合物を、0°Cから 150°Cの温度で、反応させて得ることができる。

- 加水分解の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、
- 10    水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの水溶液等を、0°Cから 150°Cの温度で反応させて得ることができる。

[工程 V 2]

化合物 (2 v) の  $R^{P3}$  を脱保護し、化合物 (3 v) を得る工程である。

- $R^{P3}$  の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 3] の条件と
- 15    同様に行う。

[工程 V 3]

化合物 (2 v) をアミド化して、化合物 (4 v) を得る工程である。

- アミド化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラ
- 20    ヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基の存在下、エチルクロロホルメート、イソブチルクロロホルメート等のアシル化剤を反応させた後、対応するアミンを 0°Cから 150°Cの温度で作用させて得られる。

[工程 V 4]

- 25    化合物 (4 v) の  $R^{P3}$  を脱保護し、化合物 (5 v) を得る工程である。

$R^{P3}$  の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 1 3] の条件と

同様に行う。

[工程V5]

化合物(5v)をアルキル化した後に $R^{P3}$ を脱保護し、化合物(6v)を得る工程である。

- 5 アルキル化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A2]の条件と同様に行う。

$R^{P3}$ の脱保護反応の条件については、製造方法Aの[工程A13]の条件と同様に行う。

[工程V6]

- 10 化合物(2v)をアミド化した後に $R^{P3}$ を脱保護し、化合物(6v)を得る工程である。

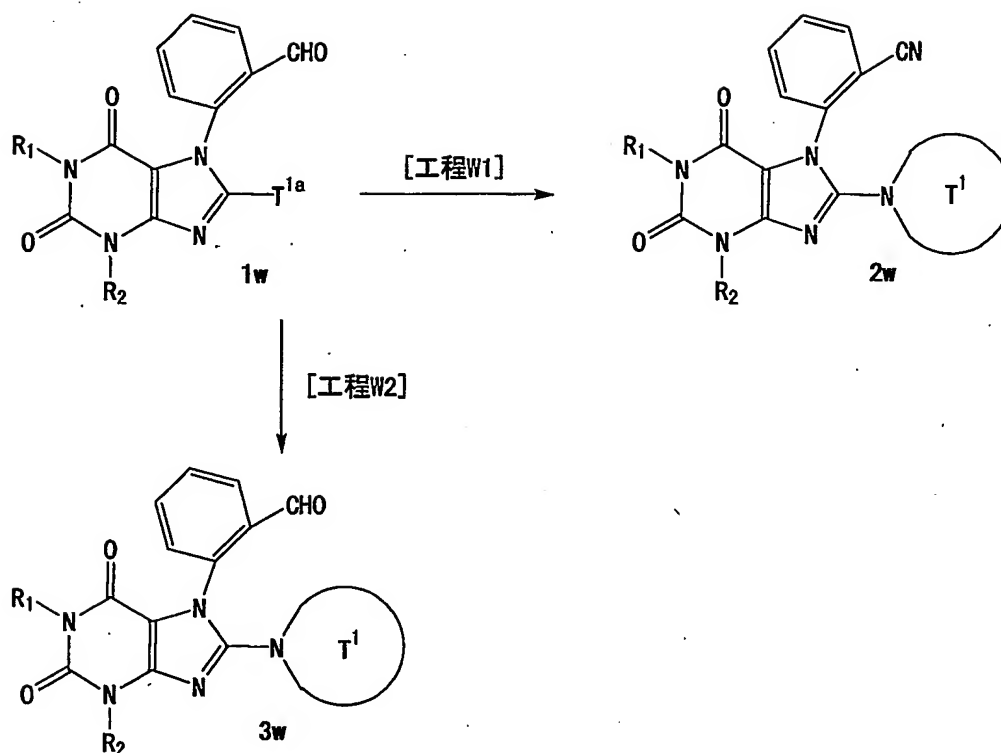
アミド化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中で縮合剤、例えば1,1'-カルボニルジイミダゾール、シアノホスホン酸ジエチル

15 等で処理することにより行うことができる。また必要なら有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応温度としては氷冷-室温で行うことができる。

$R^{P3}$ の脱保護反応の条件については、製造方法Aの[工程A13]の条件と同様に行う。

- 20 製造方法W

- 86 -



### [工程W1]

化合物 (1w) をヒドロキシイミノ化し、生成したヒドロキシル基をスルフォニル化して脱離させた後に  $R^{p3}$  を脱保護し、化合物 (2w) を得る工程である。

- 5 ヒドロキシイミノ化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基の存在下、ヒドロキシルアミン塩酸塩を作用させて得られる。
- 10 スルフォニル化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、メタンスルフォニルクロリド、トシルクロリド、4-ニトロベンゼンスルフォニルクロリド等を、0°Cから 15
- 15 0°Cの温度で、反応させて得ることができる。

$R^{p3}$  の脱保護反応の条件については、製造方法Aの [工程A13] の条件と

- 87 -

同様に行う。

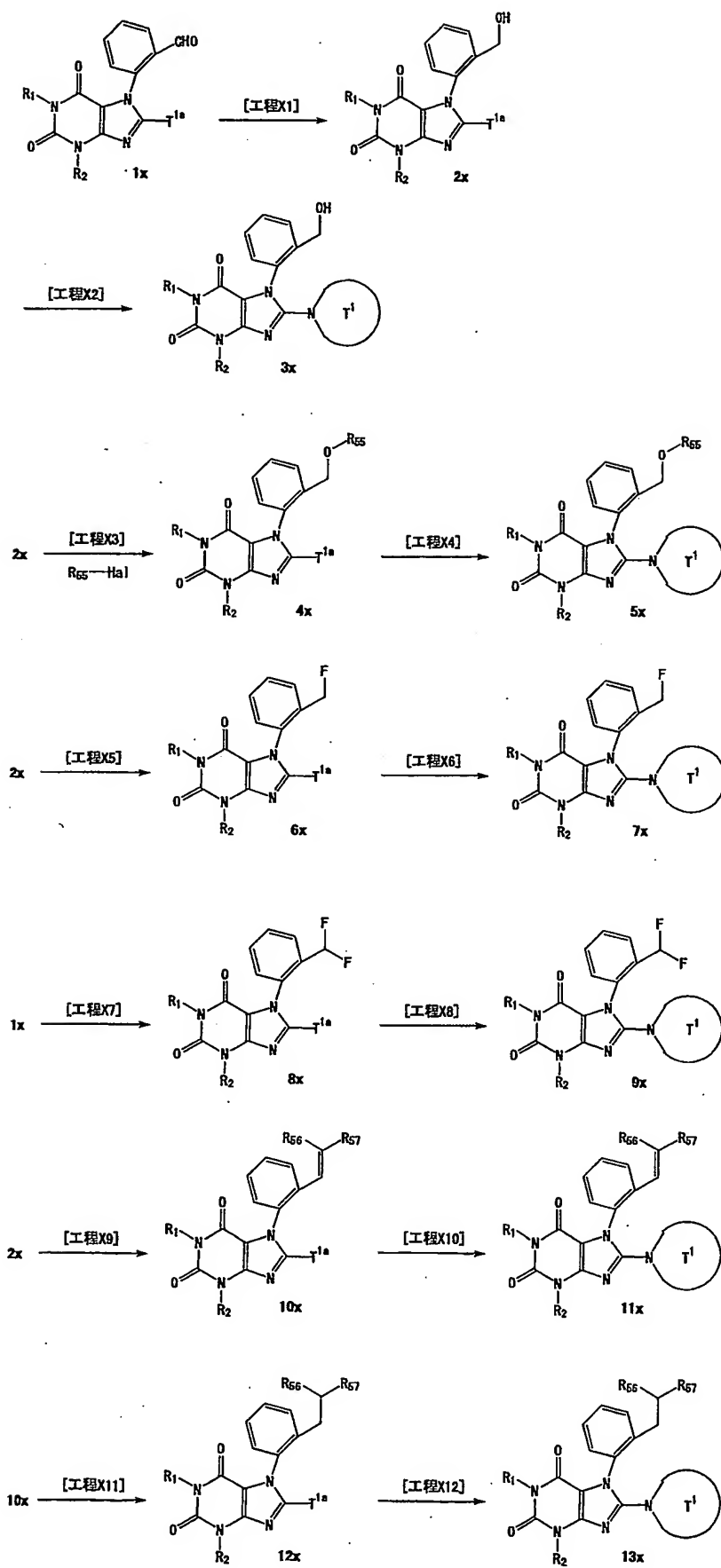
[工程W2]

化合物(1w)のR<sup>p3</sup>を脱保護し、化合物(3w)を得る工程である。

R<sup>p3</sup>の脱保護反応の条件については、製造方法Aの[工程A13]の条件と

5 同様に行う。

製造方法X



## [工程 X 1]

化合物 (1 x) を還元して、化合物 (2 x) を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等または、それらの混液中、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム等の還元剤を 0℃ から 150℃ の温度で、作用させて得ることができる。

## [工程 X 3]

化合物 (2 x) をアルキル化して、化合物 (4 x) を得る工程である。

10 アルキル化の反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキルを作用させて得られる。

## [工程 X 5]

化合物 (2 x) をフッ素化して、化合物 (6 x) を得る工程である。

反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリスジメチルアミノスルファートリフルオリド等のフッ素化剤を -78℃ から 150℃ の温度で、作用させて得ることができる。

## [工程 X 7]

化合物 (1 x) をフッ素化して、化合物 (8 x) を得る工程である。

25 反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、



- 90 -

1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、トリスジメチルアミノスルファートリフルオリド等のフッ素化剤を-78℃から 150℃の温度で、作用させて得ることができる。

[工程X 9]

- 5 化合物 (2 x) をウィッティッヒ-ホーナーエモンズ反応に付して、化合物 (10 x) を得る工程である。

反応条件としては特に制限される物ではないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム第三ブトキシド、ブチルリチウム等の塩基の存在下、フォスフォニウム塩、フォスホン酸エステル等の試薬を、-78℃から 150℃の温度で、作用させて得ることができる。

[工程X 11]

化合物 (10 x) を還元して、化合物 (12 x) を得る工程である。

- 15 還元反応等の条件としては、特に制限されるものではないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から 150℃の温度で、反応させることができる。

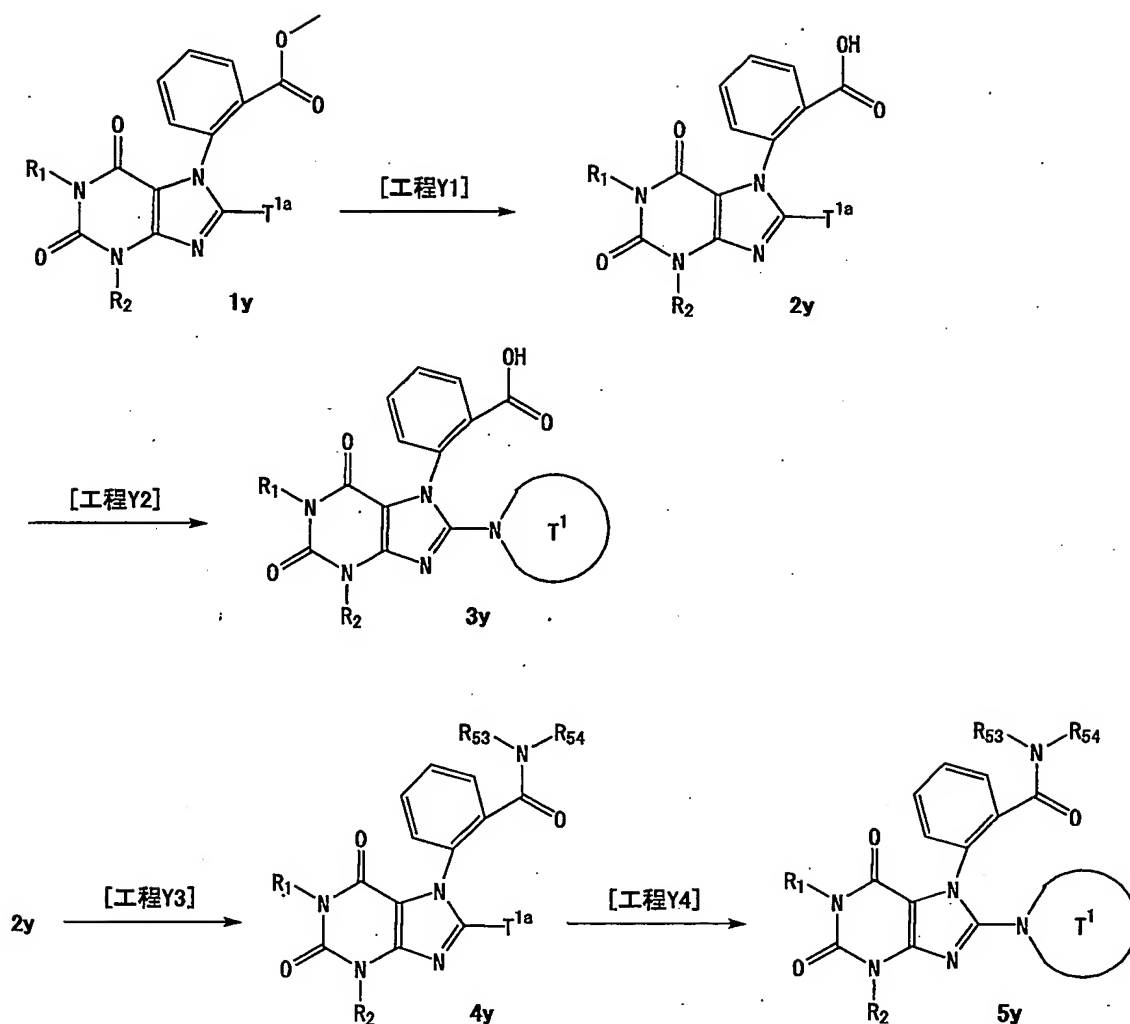
- 20 [工程X 2] [工程X 4] [工程X 6] [工程X 8] [工程X 10] [工程X 12]

化合物 (2 x)、(4 x)、(6 x)、(8 x)、(10 x)、(12 x) のR<sup>p3</sup>を脱保護し、化合物 (3 x)、(5 x)、(7 x)、(9 x)、(11 x)、(13 x) を得る工程である。

- R<sup>p3</sup>の脱保護反応の条件については、製造方法Aの [工程A 13] の条件と  
25 同様に行う。

製造方法Y

- 91 -



## [工程Y 1]

化合物（1 y）を加水分解して、化合物（2 y）を得る工程である。

- 加水分解の反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、
- 5 エタノール、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水溶液を 0℃から 150℃の温度で作用させて得られる。

## [工程Y 3]

- 10 化合物（2 y）をアミド化して、化合物（4 y）を得る工程である。

アミド化の反応条件としては、製造方法Vの [工程V 6] の条件と同様に行う。

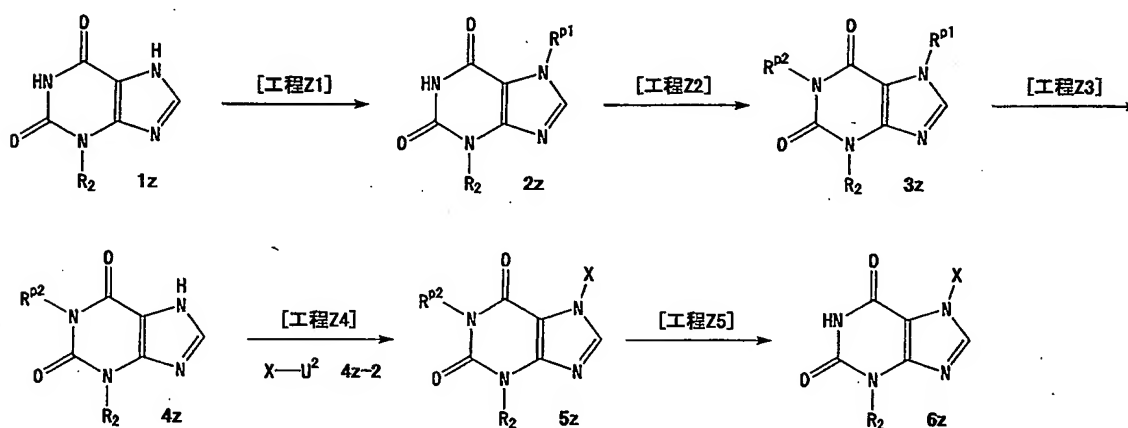
[工程Y 2] [工程Y 4]

化合物 (2 y)、(4 y) の  $R^{p3}$  を脱保護し、化合物 (3 y)、(5 y) を得る工程である。

$R^{p3}$  の脱保護反応の条件については、製造方法 A の [工程 A 13] の条件と同様に行う。

## 5 製造方法 Z

製造方法 U の (2 u) 製造の別法である。



### [工程 Z 1]

化合物 (1 z) の 7 位のアミノ基を保護して、化合物 (2 z) を得る工程である。

用いるアミノ基の保護基、反応条件等は、特に制限されるものではないが、例えば保護基がベンジル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ベンジルブロミド等のアルキル化剤を 0℃から 150℃の温度で作用させて得られる。

### [工程 Z 2]

化合物 (2 z) の 1 位を保護して、化合物 (3 z) を得る工程である。

用いるアミノ基の保護基、反応条件等は、特に制限されるものではないが、例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチル

- 93 -

ホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、クロロメチルピバレート等のアルキル化剤を 0℃ から 150℃ の温度で作用させて得られる。

#### 5 [工程 Z 3]

化合物 (3 z) の 7 位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物 (4 z) を得る工程である。

- 反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えばベンジル基の場合、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃ から 150℃ の温度で、反応させることができる。

#### [工程 Z 4]

- 化合物 (4 z) と化合物 (4 z - 2) を置換反応させることにより、化合物 (4 z) の 7 位のアミノ基に置換基を導入し、化合物 (5 z) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法 A の [工程 A 4] の条件と同様に行う。

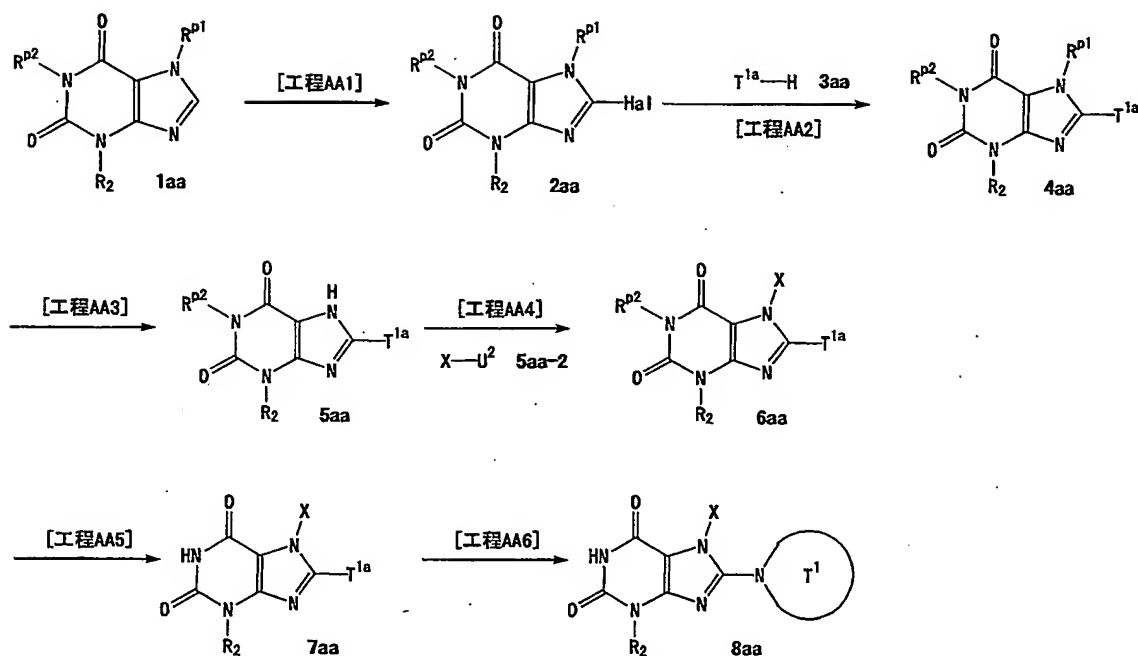
#### [工程 Z 5]

化合物 (5 z) の 1 位の保護基を脱保護して、化合物 (6 z) (= 2 u) を得る工程である。

- 反応条件は用いる保護基によって異なるが、例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、ジアザビスクロウンデック-7-エン等の塩基を 0℃ から 150℃ の温度で作用させて得ることができる。

製造方法 A A

- 94 -



## [工程AA1]

化合物(1aa)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(2aa)を得る工程である。

- 5 ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A5]の条件と同様に行う。

## [工程AA2]

化合物(2aa)に化合物(3aa)を反応させ、化合物(4aa)を得る工程である。

- 10 反応条件としては、製造方法Aの[工程A6]の条件と同様に行う。

## [工程AA3]

化合物(4aa)の7位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物(5aa)を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Zの[工程Z3]の条件と同様に行う。

- 15 [工程AA4]

化合物(5aa)と化合物(5aa-2)を置換反応させることにより、化合物(5aa)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(6aa)を得る工程

である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 4〕の条件と同様に行う。

〔工程AA 5〕

化合物（6 a a）の1位の保護基を脱保護して、化合物（7 a a）を得る工程  
5 である。

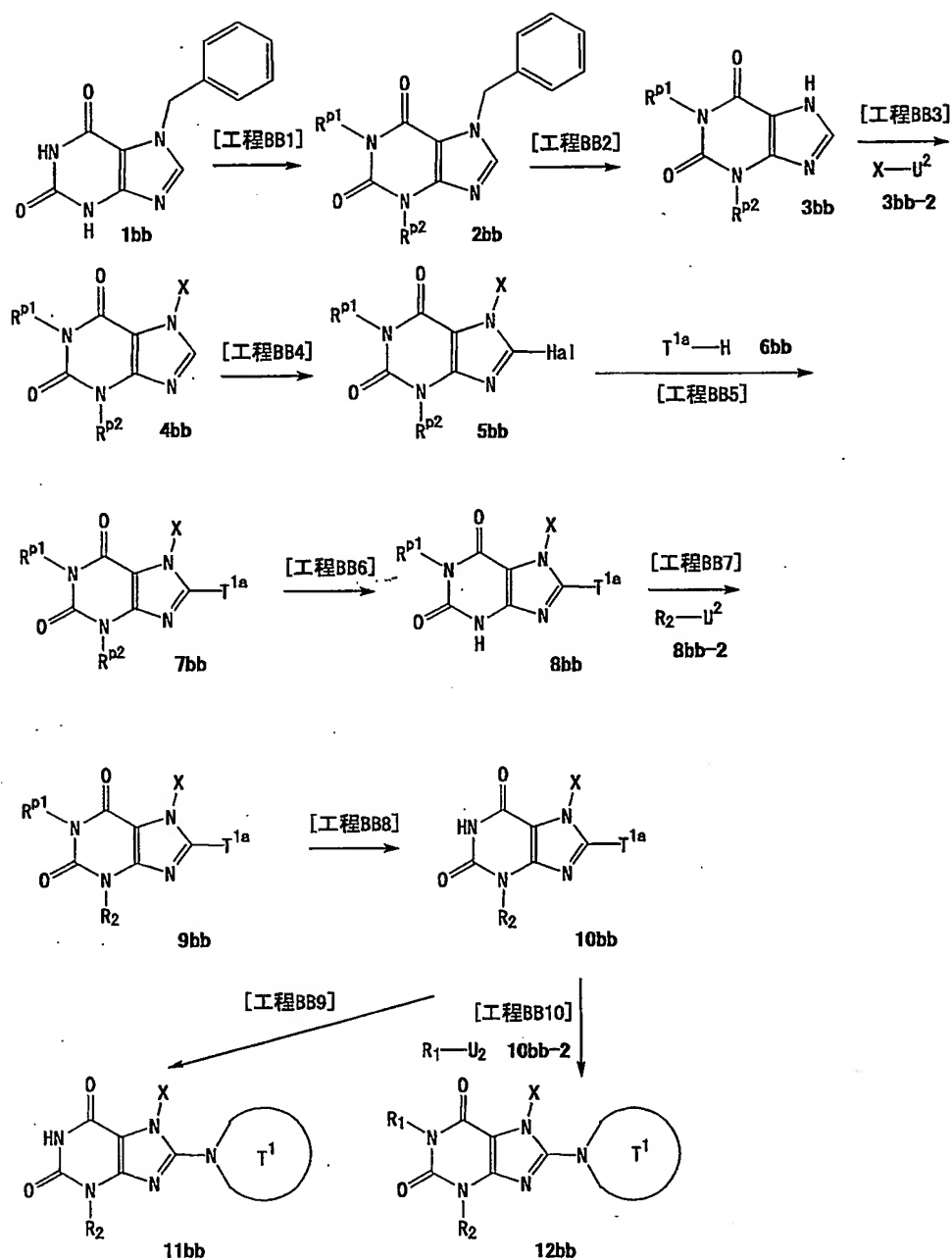
脱保護の反応条件としては、製造方法Zの〔工程Z 5〕の条件と同様に行う。

〔工程AA 6〕

化合物（7 a a）のR<sup>p3</sup>を脱保護し、化合物（8 a a）を得る工程である。

R<sup>p3</sup>の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A 1 3〕の条件と  
10 同様に行う。

製造方法B B



## [工程BB1]

化合物(1bb)の1位および3位を保護して、化合物(2bb)を得る工程である。

5 反応条件としては、製造方法Zの[工程Z2]の条件と同様に行う

## [工程BB2]

化合物(2bb)の7位のアミノ基の保護基を脱保護して、化合物(3bb)を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Zの〔工程Z 3〕の条件と同様に行う。

〔工程BB 3〕

- 化合物(3 b b)と化合物(3 b b-2)を置換反応させることにより、化合物(3 b b)の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(4 b b)を得る工程
- 5 である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 4〕の条件と同様に行う。

〔工程BB 4〕

化合物(4 b b)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(5 b b)を得る工程である。

- 10 ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 5〕の条件と同様に行う。

〔工程BB 5〕

化合物(5 b b)に化合物(6 b b)を反応させ、化合物(7 b b)を得る工程である。

- 15 反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 6〕の条件と同様に行う。

〔工程BB 6〕

化合物(7 b b)の3位の保護基を脱保護して、化合物(8 b b)を得る工程である。

脱保護の反応条件としては、製造方法Zの〔工程Z 5〕の条件と同様に行う。

- 20 〔工程BB 7〕

化合物(8 b b)と化合物(8 b b-2)を置換反応させることにより、化合物(8 b b)の3位に置換基を導入し、化合物(9 b b)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 4〕の条件と同様に行う。

〔工程BB 8〕

- 25 化合物(9 b b)の1位の保護基を脱保護して、化合物(10 b b)を得る工程である。



- 98 -

脱保護の反応条件としては、製造方法Zの〔工程Z5〕の条件と同様に行う。

〔工程BB9〕

化合物(10bb)の $R^{p3}$ を脱保護し、化合物(11bb)を得る工程である。

- 5  $R^{p3}$ の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

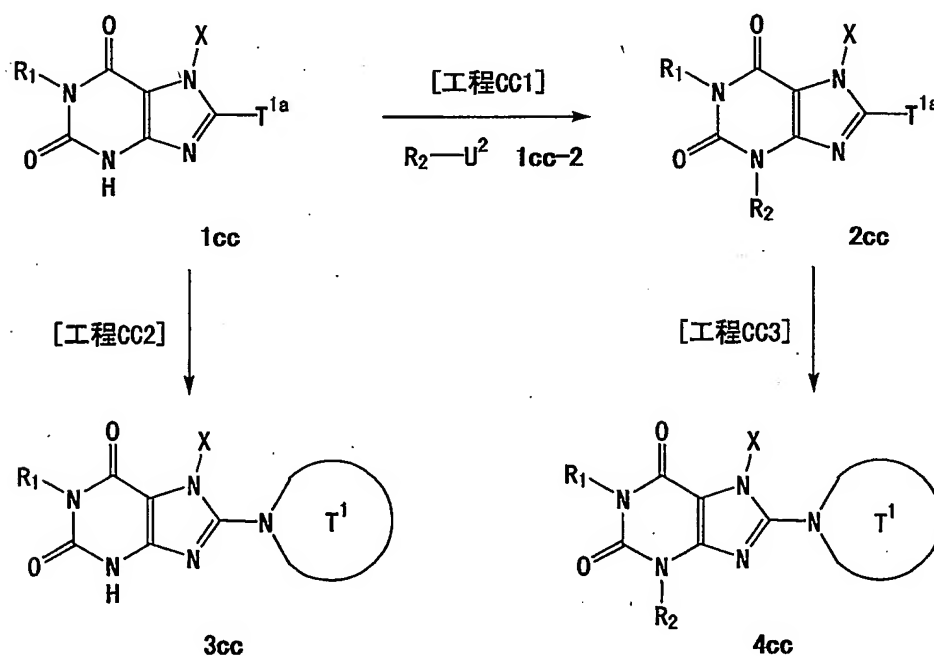
〔工程BB10〕

- 化合物(10bb)と化合物(10bb-2)を置換反応させることにより、化合物(10bb)の3位に置換基を導入した後、 $R^{p3}$ を脱保護し、化合物  
10 (12bb)を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A4〕の条件と同様に行う。

$R^{p3}$ の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A13〕の条件と同様に行う。

製造方法CC



15

〔工程CC1〕

化合物(1cc)と化合物(1cc-2)を置換反応させることにより、化合

- 99 -

物 (1 c c) の3位に置換基を導入し、化合物 (2 c c) を得る工程である。

置換反応の反応条件としては、製造方法Aの〔工程A 4〕の条件と同様に行う。

〔工程C C 2〕〔工程C C 3〕

化合物 (1 c c)、(2 c c) のR<sup>p3</sup>を脱保護し、化合物 (3 c c)、(4 c  
5 c) を得る工程である。

R<sup>p3</sup>の脱保護反応の条件については、製造方法Aの〔工程A 1 3〕の条件と同様に行う。

以上が本発明にかかる化合物 (I) および (I I) の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは  
10 溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物 (I) および (I I) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) お  
15 よび (I I) が形成していてもよい塩またはそれらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物 (I) および (I I) が化合物 (I) および (I I) の塩または化合物 (I) および (I I) の水和物として得られる場合、前記の化合物 (I) および (I I) のフリー体に常法に従って変換することができる。

20 また、本発明に係る化合物 (I) および (I I) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等) は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等) を用いることにより精製  
25 し、単離することができる。

本発明の医薬は、活性成分であるDPP IV阻害剤と、ビッグアニド剤または

- 100 -

血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを組み合わせることにより得られる。これらの活性成分は、別々にあるいは同時に、薬理的に許容される担体、賦形剤、結合剤等と混合し、製剤化されていてもよい。上記医薬の剤形としては、経口剤として、例えば顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤等、非経口剤として、例えば注射剤（静脈内注射剤、皮下注射剤、筋肉内注射剤等）、坐剤、外用剤（経皮製剤、軟膏剤等）が挙げられる。

製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポ

- 101 -

- リビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、
- 5 クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。
- 10

- 経口剤は、有効成分に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、
- 15 着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。シロップ剤、注射剤等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤等を加えて、常法により製剤
- 20 化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能である。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコ
- 25 チン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル

- 102 -

- 等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防霉剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。

- 本発明の医薬の投与形態は、特に限定されず、投与時にDPPIV阻害剤と、ビッグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) DPPIV阻害剤と、ビッグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを同時に製剤化して得られる製剤の投与、2) DPPIV阻害剤と、ビッグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同時投与、3) DPPIV阻害剤と、ビッグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の時間差をおいての投与（例えば、DPPIV阻害剤、ビッグアナイド剤または血中活性型GLP-2による作用増強を特徴とする医薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

- 本発明の医薬の投与量は、個々の薬剤の投与量に準ずればよく、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、投与形態、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選択することができる。DPPIV阻害剤として(S)-1-((3-ヒドロキシ-1

- 103 -

- ーアダマンチル) アミノ) アセチル-2-シアノピロリジンまたは (S) -1-(2-((5-シアノピリジン-2-イル) アミノ) エチル-アミノアセチル)-2-シアノピロリジンを成人に経口または非経口投与する場合、通常1日あたり0.1-250mg、好ましくは1-100mgの範囲で選択できる。DPP
- 5 I V阻害剤としてイソロイシンチアゾリジド、イソロイシンピロリジドまたはバリリンピロリジドを経口または非経口投与する場合、通常1日あたり0.01-2.0mg/kg、好ましくは0.01-1.0mg/kgの範囲で選択できる。DPP I V阻害剤として一般式 (I) および (II) で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物を、成人に経口投与する場合、通常1日あたり0.0
- 10 3-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mg、非経口投与の場合は、通常約1-3000μg/kg、好ましくは約3-1000μg/kgの範囲で選択できる。DPP I V阻害剤と組み合わせて用いる他の薬剤として、例えばビグアナイド剤を用いる場合、通常成人の1日あたりの投与量は、10-2500mg、好ましくは100-1000mgであ
- 15 る。

本発明において、DPP I V阻害剤とビグアナイド剤は、それぞれ上記投与量を、1日1回〜数回に分けて投与することができる。

本発明の医薬において、各薬剤の投与量比率は、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、投与形態、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選択することができる。

- 20 例えば、DPP I V阻害剤とビグアナイド剤の投与量比率は、重量比で通常1:1〜1:2500、好ましくは1:10〜1:250の範囲内であればよい。

- 本明細書において表される (S) -1-((3-ヒドロキシー-1-アダマンチル) アミノ) アセチル-3-1000μg/kgの範囲で選択できる。DPP I V阻害剤と組み合わせて用いる他の薬剤として、例えばビグアナイド剤を用いる
- 25 場合、通常成人の1日あたりの投与量は、10-2500mg、好ましくは100-1000mgである。

- 104 -

本発明にかかる前記式 (I) および (I I) で表される化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

[製造例]

- 5 製造例 1. 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
a) 5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル
- 10 5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン  
 1. 0 g、4-ジメチルアミノピリジン 16 mg、二炭酸ジ-t-ブチル 1. 6 g、テトラヒドロフラン 5 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。さらに二炭酸ジ-t-ブチル 300 mg のテトラヒドロフラン 0. 5 ml 溶液を加え室温で3時間攪拌した。反応液に、t-ブチルメチルエーテル 5 ml を加え、氷冷して結晶  
 15 をろ過し、標記化合物 1. 63 g を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 δ 1.72 (s, 9H) 3.93 (s, 3H) 8.38 (s, 1H) 8.54 (s, 1H)  
b) 2-クロロ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン
- 20 0℃で窒素の雰囲気下、5-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1. 68 g およびヘキサクロロエタン 4. 15 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド 8. 4 ml (1. 0 モルテトラヒドロフラン溶液) を1時間かけて滴下し、30分攪拌した。2Nアンモニア水を加え、3時間攪拌  
 25 した後、反応液を50 ml まで濃縮し、t-ブチルメチルエーテル 20 ml で洗浄し、濃塩酸で酸性にした。沈殿物を濾取し、水 10 ml と t-ブチルメチルエ

- 105 -

ーテル 10 ml で順次洗浄し、標記化合物 1.03 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 3.72 (s, 3H) 8.33 (s, 1H)

c) 3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3,5-ジヒドロイミ

5 ダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン

- 窒素の雰囲気下、2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン 7.72 g をテトラヒドロフラン 400 ml に懸濁させ、トリフェニルホスフィン 14.22 g および 2-ブチン-1-オール 3.85 g を加え、0℃まで冷却した。アゾジカルボン酸ジ-*t*-ブチル 12.55 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン 50 ml およびトリフルオロ酢酸 50 ml を加え、15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 400 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 5N 水溶液 200 ml で洗浄した。水層を酢酸エチル 100 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。
- 15 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、標記化合物 8.78 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)

- 20 d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

- 窒素の雰囲気下、3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン 1.183 g、炭酸カリウム 0.829 g とピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 1.395 g に 1-メチル-2-ピロリドン 5 ml を加え、130℃で6時間加熱した。
- 25



- 106 -

反応液を冷却し、水 50 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水 50 ml で 2 回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 4) 溶出分画より、標記化合物 1.5916 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

製造例 2. 4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
a) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

3-メチルキサンチン[CAS No. 1076-22-8] 100 g、N,N-ジメチルホルムアミド 1000 ml の混合物に、1-ブロモ-2-ブチン 55.3 ml、無水炭酸カリウム 84.9 g を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に 1000 ml の水を加え、室温で 1 時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を 112 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

20 δ 1.82 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H) 8.12 (s, 1H)  
11.16 (br. s, 1H)

b) 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 112 g を N,N-ジメチルホルムアミド 2200 ml に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 75.3 g を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に 2200

- 107 -

mlの水を加え、室温で1.5時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、*t*-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を117g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br. s, 1H)

c) 7-(2-ブチニル)-2,6,8-トリクロロ-7H-プリン

7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 2.52g、オキシ塩化リン 100mlの混合物を120℃にて14時間攪拌した。反応液を冷却した後、五塩化リン 4.15グラムを加え、120℃にて24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) にて精製し、標記化合物を2.40g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

d) 4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2,6,8-トリクロロ-7H-プリン 2.4g、炭酸水素ナトリウム 1.46g、ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 2.43g、アセトニトリル 45mlの混合物を室温で2時間20分攪拌した。さらに炭酸水素ナトリウム 0.73g、ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 1.21gを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を1N塩酸で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、結晶をろ過、ジエチルエーテ

- 108 -

ルで洗い、白色の固体として標記化合物 3.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.42 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.48-3.55 (m, 4H) 3.57-3.63 (m, 4H)  
4.89 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H)

## 5 [実施例]

実施例 1. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル
- 7-ベンジルキサンチン 8.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57 g、クロロメチルピバレート 7.7 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:1 溶出分画より、標記化合物 2.66 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)  
8.18 (s, 1H).

- 20 b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

- 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル 2.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.6 g、ヨウ化メチル 1 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。

- 109 -

残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物 2. 16 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H)  
7.57 (s, 1H).

5 c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2. 349 g を酢酸 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気  
10 気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 1. 871 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

15 d) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1. 60 g、2-クロロフェニルボロン酸 1. 83 g、酢酸銅 (II) 1. 5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁し、ピリジン 3 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。  
20 反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を 1N-塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル  
25 (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニ

- 110 -

ルオキシメチル) -1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒ  
ドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
テル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル  
5 -2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチル  
エステル 724 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、N-ク  
ロコハク酸イミド 760 mg を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エ  
チルにて希釈し、水、1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、  
ろ過、ろ液を濃縮し、2, 2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-7-(2  
10 -クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラ  
ヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 764 mg を得た。このものをピペラジ  
ン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4 g と混合し、150°C に加熱した。  
3 時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を 1 N-  
塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣  
15 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサーン-酢酸エチル  
(3:2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2,  
3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステル

20 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオ  
キシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ  
-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
をメタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水素化ナトリウ  
ム 200 mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸  
25 エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃  
縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物 450 mg を得た。

- 1 1 1 -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>)

δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (d, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

- 5 g) 4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-1)、および  
4-[2, 6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-2)
- 10 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 78 mg をオキシ塩化リン 3 ml に溶解し、120°C にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解した。このものを二炭酸ジ- t-ブチル 50 mg、テトラヒドロフラン 1 ml、炭酸水
- 15 素ナトリウム 100 mg、水 0.5 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、4-[2, 6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル] ピペラ
- 20 ジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg 得た。
- h) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラ
- 25 ジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 112 -

- 4- [2-クロロ-7- (2-クロロフェニル) -1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、グリコール酸エチルエステル 10 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 2
- 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、1 N-塩酸で洗浄し、4- [7- (2-クロロフェニル) -2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 24 mg を得た。このもの 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリ
- 10 ル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.11 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 447 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 実施例 4. 2- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩
- 15

- a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7- (2-ブチニル) -1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル
- ル

- 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1.871 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.5 g、2-ブチニルブロマイド 0.7 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、
- 25 ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 2.12 g を得た。

- b) 7- (2-ブチニル) -1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6

- 113 -

ージオン

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステルを用いて、実施例 1 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.91 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H).

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸

10 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオンを用いて、実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.5  
15 8-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

d) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステル 10 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を  
25 逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.07 mg を得た。



- 114 -

MS *m/e* (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 7. 7-(2-ブチニル)-2-シクロペンチルオキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 4 d) において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにブロモシクロペンタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 9. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] プ

10 ロピオン酸エチルエステル

実施例 4 d) において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲル (アミノ基で表面処理をされたシリカゲル: 富士シリシア化学製 NH-DM2035) を用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20:1) 溶出分画より標記化合物を得た。

- 15

MS *m/e* (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>)

実施例 11. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (a-1)、および

4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (a-2)

- 25 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5.127 g をオキシ塩化リン 75 ml に溶解し、120℃に

- 115 -

- て終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した。このものを二炭酸ジ-*t*-ブチル 7 g、テトラヒドロフラン 50 ml、炭酸水素ナトリウム 100 g、水 200 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1) 溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 1.348 g [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H)] を、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 9) 溶出分画より、4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)] 1.238 g 得た。
- 15 b) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩
- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 8 mg をメタノール 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg
- 20 を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.72 mg を得た。
- 25 MS *m/e* (ESI) 317 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)
- 実施例 12. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-メチル-8-(ピペ

- 116 -

ラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

- 実施例 11b) でメタノールを用いる代わりにエタノールを用いて実施例 11 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20 : 1) 溶出分
- 5 画より標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.40-3.42 (m, 4H) 3.46 (s, 3H) 4.51 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H).

MS *m/e* (ESI) 331 (MH<sup>+</sup>)

- 10 実施例 13. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル

実施例 14. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢

15 酸

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを用い、エタノールの代わりに2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルを用いて実施例 11 と同様に処理し、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-
- 20 オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩と、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS *m/e* (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] を得た。[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-
- 25 オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩は、NH-シリカゲル

- 117 -

を用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20 : 1) 溶出分画より [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル [ $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.90 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 5.03 (s, 2H) ; MS  $m/e$  (ESI) 389( $\text{MH}^+$ )] を得た。

実施例 16. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

10 実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20 : 1) 溶出分画より標記化合物を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  1.19 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.90 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 415( $\text{MH}^+$ )

20 実施例 20. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェノキシ-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりにフェノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 379( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 22. 7-(2-ブチニル)-1, 2-ジメチル-8-(ピペラジニン-

- 118 -

1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、メチルジンククロリド (1.5 モルテトラヒドロフラン溶液) 0.2 ml を加え、50℃にて0.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

10 MS *m/e* (ESI) 301 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 29. 7- (2-ブチニル) -1-メチル-2-ジメチルアミノ-8- (ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 40%ジメチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.83 (s, 6H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H) 3.56 (s, 3H) 4.90 (d, J=2.4Hz, 2H)

MS *m/e* (ESI) 330 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 41. 7- (2-ブチニル) -2- (2-エトキシエチルアミノ) -1-メチル-8- (ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オ

- 119 -

ン トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-  
 ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ  
 ルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、2-  
 5 エトキシエチルアミン 20  $\mu$  l を加えた。80°C にて 12 時間攪拌した後、窒素  
 ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml  
 に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラ  
 フィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用い  
 た。) にて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

10 MS *m/e* (ESI) 374 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 53. (S) -1- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ  
 -8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イ  
 ル] ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに L-プロリ  
 15 ン t-ブチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 4.07  
 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 400 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 63. (R) -1- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-6-オキソ  
 -8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イ  
 20 ル] ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-  
 ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ  
 ルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、D-プ  
 ロリンメチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50  $\mu$  l を加えた。  
 25 80°C にて 12 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この  
 残渣をエタノール 0.20 ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に

- 120 -

溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物3.4

5 2mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 400 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例64. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 10 実施例63において、D-プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにDL-アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例63と同様に処理し、標記化合物1.12mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 374 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 15 実施例68. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル20 $\mu$ l、炭酸カリウム6mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、
- 25 標記化合物4.83mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 1 2 1 -

実施例 7 3. 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 6 8 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 2 - メ  
5 ルカプトピリジンを用いて実施例 6 8 と同様に処理し、標記化合物 4. 6 6 m g  
を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 396 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 7 6. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - イソプロピルスルファニル - 1 - メ  
10 チル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン ト  
リフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7  
- ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t* - ブチ  
ルエステル 6 m g を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0. 1 5 m l に溶解し、プロパ  
ン - 2 - チオール ナトリウム塩 1 5 m g を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反  
15 応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を  
濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0. 4 0 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて  
濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル - 水系移  
動相 (0. 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.  
5 6 m g を得た。

20 MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 7 9. [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペ  
ラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルファニ  
ル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2 - ブチニル) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7  
25 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t* - ブチ  
ルエステル 6 m g を *N* - メチルピロリドン 0. 1 5 m l に溶解し、メルカプト酢



- 122 -

酸メチルエステル 20  $\mu$  l、炭酸カリウム 6 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて終夜攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、7-（2-ブチニル）-2-メルカプト-1-メチル-8-（ピペラジン-1-イル）-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS  $m/e$  (ESI) 319 ( $MH^+-CF_3COOH$ )] を 0.96 mg、[7-（2-ブチニル）-1-メチル-6-オキソ-8-（ピペラジン-1-イル）-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+-CF_3COOH$ )] を 0.61 mg 得た。

実施例 82. 7-（2-ブチニル）-2-シアノ-1-メチル-8-（ピペラジン-1-イル）-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [7-（2-ブチニル）-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 8 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50 °C にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4- [7-（2-ブチニル）-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 14 mg を得た。このもの 5 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 4.12 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 312 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 123 -

実施例 83. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸

5 t-ブチルエステル

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 176 mg を N-メチルピロリドン 2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 100 mg を加え、50℃にて 0.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 170 mg を得た。このもの 98 mg をテトラヒドロフラン 3 ml、メタノール 2 ml に溶解し、20%アンモニア水溶液 0.5 ml、30%過酸化水素水 0.5 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール溶出分画より、標記化合物 77 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 20 δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=1.2Hz, 3H) 3.42-3.49 (m, 4H) 3.58-3.65 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 5.01 (d, J=2.4Hz, 2H) 5.54 (br, 1H) 7.61 (br, 1H)

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 77 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、濃縮した。残渣

- 124 -

をNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (5 : 1) 溶出分画より標記化合物 49 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.05-3.07 (m, 4H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.98 (s, 2H) 5.57 (br, 1H) 7.65 (br, 1H)

実施例 86. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 500 mg、2-ブロモエチルベンゼン 0.38 ml、無水炭酸カリウム 390 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を 50°C の油浴中 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物 540 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.19 (s, 9H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.17-7.40 (m, 10H) 7.54 (s, 1H)

b) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチ

- 125 -

ルエステル 540 mg、10%パラジウム炭素 50 mg、酢酸 8 ml の混合物を室温で水素雰囲気下一晩攪拌した。反応液をろ過した後減圧濃縮し、残渣 410 mg を得た。

この残渣全量、1-ブロモ-2-ブチン 0.15 ml、無水炭酸カリウム 300 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣 470 mg を得た。

この残渣全量、N-クロロコハク酸イミド 180 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 モルチオ硫酸ナトリウム水溶液 0.5 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し酢酸エチル-ヘキサンから結晶化して標記化合物 380 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.21 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H)  
5.11 (q, J=2Hz, 2H) 6.05 (s, 2H) 7.18-7.32 (m, 5H)

c) 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 380 mg、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 460 mg、N-メチルピロリドン 0.5 ml の混合物を 150 °C の油浴中 15 分加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/1) に溶解し、少量のシリカゲルを通してろ過、酢酸エチル/ヘキサン (1/1) で洗い、ろ液、洗液をあわせて減圧濃縮し、残渣

- 126 -

570 mg を得た。

この残渣全量、テトラヒドロフラン 5 ml、メタノール 2.5 ml の混合物に水素化ナトリウム 33 mg を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 1 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、  
5 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 350 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.85 (t, J=2Hz, 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 3.37 (br. s, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.87 (q, J=2Hz, 2H) 7.18-7.35 (m, 5H)  
d) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェ  
10 ニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-  
カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 290 mg、オキシ塩化リン 4 ml の混合  
15 物を 120℃の油浴中 8 時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解した。この溶液を、二炭酸ジ-t-ブチル 250 mg、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混合物中に、氷冷下攪拌しながら滴下した。室温で 4 時間反応した後、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮  
20 した。残渣を 30-50% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィをおこない、次いで 50-100% メタノール/水で逆相カラムクロマトグラフィをおこない、標記化合物 60 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.40-3.46 (m, 2H)  
25 3.57-3.63 (m, 4H) 4.42-4.49 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H)

- 127 -

e) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg、メタノール 0.5 ml の混合物に水素化ナトリウム (60%油性) 10 mg を加え、室温で 20 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え室温で 30 分攪拌した後濃縮した。残渣を 20-80%メタノール/水 (0.1%濃塩酸含有) で逆相カラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 4.3 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (br. s, 3H) 2.85 (t, J=7Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.48-3.54 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.97 (br. s, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t, J=8Hz, 2H) 9.08 (br. s, 2H)

- 15 実施例 88. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 86 e) でメタノールの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br. s, 4H) 3.50-3.56 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 4.23 (t, J=8Hz, 2H) 4.99 (s, 2H) 7.24-7.38 (m, 5H) 8.96 (br. s, 2H)

- 実施例 95. 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ

- 128 -

4- [7- (2-ブチニル) -2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 4- [7- (2-ブチニル) -2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]  
 ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.0 g、酢酸ナトリウム 5  
 80 mg、ジメチルスルホキシド 10 ml の混合物を、80℃の油浴中 24 時間  
 5 加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で  
 洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 50-70% 酢酸エ  
 チル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル  
 -ヘキサンで結晶化して標記化合物 800 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.44 (br. s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.  
 94 (q, J=2Hz, 2H)

b) 7- (2-ブチニル) -2-クロロ-8- (ピペラジン-1-イル) -1,  
 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-  
 15 1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8  
 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグ  
 ラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用  
 いた。) にて精製し、標記化合物 3.45 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 307 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 20 実施例 96. 2- [7- (2-ブチニル) -2-ジメチルアミノ-6-オキソ  
 -8- (ピペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]  
 ベンゾニトリル 塩酸塩

- a) 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1- (2-シアノベンジル) -  
 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カ  
 25 ルボン酸 t-ブチルエステル

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-

- 129 -

- 1 H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 100 mg、2-シアノベンジルブロマイド 60 mg、無水炭酸カリウム 68 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/ヘキサン (1/1)、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 30-50% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 50 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H)  
10 4.95 (q, J=2Hz, 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.39 (t, J=8Hz, 1H)  
7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.71 (d, J=8Hz, 1H)

b) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、50% ジメチルアミン水溶液 20 μl、N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を 70% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物 6.5 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64 (m, 4H) 4.91, (q, J=2Hz, 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d, J=8Hz, 1H) 7.32  
25 (t, J=8Hz, 1H) 7.46, (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (d, J=8Hz, 1H)

c) 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピ



- 130 -

ペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル] ベンゾニトリル 塩酸塩

- 4- [7- (2-ブチニル) -1- (2-シアノベンジル) -2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6. 5 mg にトリフルオロ酢酸 0. 5 ml を加えて溶解し、室温で20分放置した。反応液を濃縮し、残渣を20-80% メタノール/水 (0. 1%濃塩酸含有) で逆相カラムクロマトグラフィー精製し標記化合物 6. 4 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 10 δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br. s, 4H) 3.51 (br. s, 4H) 4.91 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1H) 7.83 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br. s, 2H)

実施例 98. 2- [7- (2-ブチニル) -2-メトキシ-6-オキソ-8- (ピペラジニン-1-イル) -6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル] ベンゾ

15 ニトリル 塩酸塩

実施例 96b) でジメチルアミンの代わりにメタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 96 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 20 δ 1.79 (s, 3H) 3.28 (br. s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.97 (s, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.19 (d, J=8Hz, 1H) 7.48 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H) 9.05 (br. s, 2H)

実施例 109. 7-ベンジルー1-メチルー8- (ピペラジニン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジルー1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

- 25 イノシン 18. 23 g をジメチルスルホキシド 90 ml に溶解し、ベンジルプロマイド 16 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル 3 l に注

- 131 -

ぎ、上澄みを除き、析出したオイルを10%塩酸(135ml)に溶解し、70℃に加熱した。4時間攪拌し、室温に冷やした後、5N-水酸化ナトリウム水溶液にてpH7まで中和した。析出した固体をろ取し、乾燥し、標記化合物12.748gを得た。

5 b) 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

7-ベンジル-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン12.748gをN, N-ジメチルホルムアミド150mlに溶解し、N-クロロコハク酸イミド7.9gを加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、7-ベンジル-8-クロロ-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン6.103gを得た。このものをピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル20gと混合し、150℃に加熱した。1時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール(10:1)溶出分画より、標記化合物1.539gを得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H) 7.16-7.18 (m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H) .

20 c) 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(7-ベンジル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル15mgをN, N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、水素化ナトリウム10mg、ヨウ化メチル10μlを加え、室温にて3日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液、有機層を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し濃縮した。残渣を逆相系高速液

- 132 -

体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物4.31mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 325 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例115. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル

2-ブロモ-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル [CAS No. 50847-09-1] 16.80gのエタノール170ml溶液に硫酸4.56mlを加え、48時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル500mlおよび水200mlを加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム14.1gおよび2-ブチニルブロマイド8.6mlを加え、室温で18時間攪拌した。

15 酢酸エチル500mlを加え、水300mlで3回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液300mlで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル（9:1）溶出分画より、標記化合物4.09gを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

20  $\delta$  1.43 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H) 5.16 (s, 2H)

b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

25 2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル4.09gをピペラジン-1-カルボン酸t-ブチ

- 133 -

ルエステル 7. 70 g と混合し、150℃に加熱した。50分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1) 溶出分画より、標記化合物 4. 47 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 5 δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H)

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 10 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.80 g のエタノール 20 ml 溶液に硫化アンモニウム 50% 水溶液 5 ml を加え、14 時間 60℃で加熱した。酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 0.58 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 20 δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.41 (br. s, 1H) 8.88 (br. s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファニルカルボンイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイ

- 134 -

- ル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル  
 エステル 0.58 g のジクロロメタン 20 ml 溶液にテトラフルオロホウ酸トリ  
 メチルオキソニウム 0.235 を加え、室温で 18 時間攪拌した。ジクロロメタ  
 ン 50 ml を加え、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で洗浄し、無水硫  
 5 酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 0.55 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.39 (s, 3H)  
 3.12-3.16 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.  
 3Hz, 2H)

- 10 e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスル  
ファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステル

- 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファ  
 ニルカルボンイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カ  
 15 ルボン酸 t-ブチルエステル 0.55 g のエタノール 30 ml 溶液に 2N 塩酸  
 水溶液 5 ml を加え、5 時間 60℃ で加熱した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸  
 エチル 25 ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチル  
 25 ml で抽出し、有機層を合わせ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を含ん  
 でいる塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで  
 20 乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリ  
 エチルアミン 0.10 ml および二炭酸ジ-t-ブチル 0.256 g を加え、室  
 温で 15 時間攪拌した。酢酸エチル 25 ml を加え、0.1N 塩酸 10 ml、水  
 素炭酸ナトリウムの飽和水溶液 10 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml  
 で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲ  
 25 ルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出  
 分画より、標記化合物 0.15 g を得た。

- 135 -

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.40 (s, 3H)  
 3.16-3.20 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

5 f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ  
 メチル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
 チルエステル

0℃で4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルス  
 ルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カル  
 10 ボン酸 t-ブチルエステル 0.265 g のエタノール 8 ml 溶液に酢酸水銀  
 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加え、室温で 4  
 時間攪拌した。更に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム  
 0.090 を加えた後、15 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 100 ml および  
 0.5N 塩酸 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶  
 15 液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し。減圧濃縮した。残渣  
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル  
 (4:1) 溶出分画より、原料を 0.172 g 回収し、ヘキサン-酢酸エチル  
 (1:4) 溶出分画より、標記化合物 0.061 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

20 δ 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.17-3.21 (m,  
 4H) 3.41 (t, J=4.8Hz, 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.36 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.75  
 (d, J=4.8Hz, 2H) 4.81 (q, J=2.3Hz, 2H)

g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-  
 1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
 25 テル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチ

- 136 -

ル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル  
 エステル 0.061 g のジクロロメタン 2 ml 溶液に二酸化マンガン 0.120  
 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル

5 (7 : 3) 溶出分画より、標記化合物 0.055 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.23-3.26 (m,  
 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.45 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 10.36  
 (s, 1H)

10 h) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒド  
ロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カ  
ルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H  
 -イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 0.055 g のエタノール 2.5 ml 溶液にメチルヒドラジン 0.05 ml を加  
 え、80°C で 15 時間、更に 130°C で 14 時間加熱した。反応液を減圧濃縮し  
 た後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸  
 エチル (1 : 1) 溶出分画より、標記化合物 0.035 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

20  $\delta$  1.52 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4  
 H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.13 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 387.4 ( $\text{MH}^+$ )

i) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,  
5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸

25 塩

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-

- 137 -

1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0351 g のジクロロメタン 0.4 ml 溶液にトリフルオロ酢酸 0.4 ml を加え、1 時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0295 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

10 MS m/e (ESI) 287.09 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 116. 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

5-ベンジルオキシメチルイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン [CAS No 82137-50-6] (R. Paul Gagnier, Michael J. Halat and Brian A. Otter Journal of Heterocyclic Chemistry, 21, p 481, 1984; アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハラト、ブライアン・エイ・オッター ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、21、481 頁、1984) 3.04 g のジクロロメタン 50 ml 溶液にトリエチルアミン 2.08 g、N, N-ジメチルスルファモイルクロライド 2.80 および 4-ジメチルアミノピリジン 0.22 g を加え、4 時間加熱還流した。酢酸エチル 250 ml を加え、1 N 塩酸水溶液 50 ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml



- 138 -

で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2 : 3) 溶出分画より、標記化合物 2.86 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

5 δ 2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H)  
8.46 (s, 1H)

b) 5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

窒素雰囲気下、-78℃で5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド 3.34 g のテトラヒドロフラン 150 ml 溶液に n-ブチルリチウム 5.3 ml (2.0 モルシクロヘキサン溶液) を加え、1時間-78℃で攪拌した後、ヘキサクロエタン 3.26 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの 5% 水溶液 25 ml を加え、酢酸エチル 50 ml  
15 1 で抽出した。有機層を水 25 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 25 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2 : 3) 溶出分画より、標記化合物 2.31 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

20 δ 3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

c) 4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素雰囲気下、5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド 2.31 g およびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.49 g

- 139 -

を150℃で2時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物1.94gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br. s, 1H)

d) 4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.216gのN,N-ジメチルホルムアミド20ml溶液に炭酸カリウム0.74gおよび2-ブチニルブロマイド0.078gを加えた。16時間室温で攪拌した後、酢酸エチル50mlを加え、有機層を水20mlで三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液10mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物0.139gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.10 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

e) 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オントリフルオロ酢酸塩

4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジ

- 140 -

ン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0073 g を実施例 115 i) と同様に処理し、精製して、標記化合物 0.0043 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 393.28 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 117. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 10 窒素雰囲気下、4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.123 g のジクロロメタン 8 ml 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、三塩化ほう素 1.9 ml (1.0 モルジクロロメタン溶液) を加えた。 $-78^\circ\text{C}$  で 5 時間攪拌した後、ジクロロメタン
- 15 -メタノールの 1:1 混合溶媒 10 ml を加え、 $-78^\circ\text{C}$  で更に 2 時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール 10 ml を加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン 3 ml に溶解し、2 時間過熱還流した。この溶液 0.3 ml を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精
- 20 製し、標記化合物 0.005 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.21 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 273.16 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

- 25 実施例 118. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキ

- 141 -

シ] ベンツアミド 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 200 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 2.0 ml に溶解し、サリチルアミド 85 mg、炭酸カリウム 129 mg を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、5.0 ml の水を加えた。室温で1時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エーテルにて洗浄し、標記化合物を 221 mg (89%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- δ 1.43 (s, 9H) 1.79 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.23-3.27 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 3.48-3.52 (m, 4H) 4.95 (q, 2.5Hz, 2H) 6.59 (td, J=8.0, 1.0Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.5, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 522 (MH<sup>+</sup>)

- b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド 塩酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 210 mg にメタノール 3.5 ml、4N 塩酸-酢酸エチル溶液を 2.1 ml 加えた。室温にて4時間攪拌後、反応液に窒素ガスを吹き付けて濃縮した。得られた残渣をエタノール、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物を 177 mg (96%) 得た。

- 1 4 2 -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.28-3.32 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.54-3.58 (m, 4H)  
 5.04 (q, 2.3Hz, 2H) 6.96 (br. t, J=7.0Hz, 1H) 6.99 (br. d, J=8.0Hz, 1H) 7.  
 46 (ddd, J=8.0, 7.0, 1.5Hz, 1H) 7.93 (br. d, J=8.0Hz, 1H)

5 MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>-HCl)

実施例 119 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-  
イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン

a) 5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピ  
リダジン-4-オン

10 室温で5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4  
 -オン [CAS No 76756-58-6] (Shih-Fong Che  
 n and Raymond P. Panzica Journal of  
 Organic Chemistry 46, p2467, 1981;  
 シー・フong・チェン、レーモンド・ピー・パンジカ ジャーナル・オブ・

15 オーガニック・ケミストリ 46、 2467頁、 1981) 78.8gを  
 ジクロロメタン2.5lに懸濁させ、トリエチルアミン78.8を加えた。トリ  
 チルクロライド176gを加え、3時間攪拌した。酢酸エチル7.5lを加え、  
 水3lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液3lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシ  
 ウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて  
 20 精製し、ヘキサン-酢酸エチル (20:80から0:100) 溶出分画より、標  
 記化合物136.5gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.79 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.87 (s,  
 1H)

25 b) 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-4-オン

- 143 -

- 窒素の雰囲気下、 $-75^{\circ}\text{C}$ で5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン 68. 3 g のテトラヒドロフラン 4 l 溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド 220 ml (1.0 モルテトラヒドロフラン溶液) を加え、 $-75^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した後、ヘキサクロロエタン 82. 5 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液を加え、 $-20^{\circ}\text{C}$ まで昇温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液 5 l を加え、酢酸エチル 4 l で抽出した。有機層を水 5 l および塩化ナトリウムの飽和水溶液 5 l で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を *t*-ブチルメチルエーテル 150 ml に懸濁させ、濾取し、*t*-ブチルメチルエーテル 100 ml で二回洗浄した。標記化合物 69. 7 g を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  $\delta$  3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 1H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.28-7.38 (m, 9H)

c) 4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエス

15 テル

- 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン 69. 7 g とピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 153. 4 g を混ぜ、窒素の雰囲気下で攪拌しながら  $100^{\circ}\text{C}$ まで加熱した。反応液が回転しやすくなったら温度を  $150^{\circ}\text{C}$ まで上げ、この温度で 20 1時間反応させた。反応液を冷却した後、*t*-ブチルメチルエーテル 250 ml に分散させ、懸濁物を濾取した。*t*-ブチルメチルエーテル 200 ml で2回、水 200 ml で3回、また再び *t*-ブチルメチルエーテル 200 ml で2回洗浄し、乾燥した後、標記化合物 50. 3 g を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 

- 25  $\delta$  1.50 (s, 9H) 3.56-3.62 (m, 4H) 3.73-3.80 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 8.16 (s, 1H) 12.65 (br. s, 1H)

- 144 -

d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 窒素雰囲気下、15℃で4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル88.4gのN,N-ジメチルホルムアミド5.5l溶液に炭酸カリウム43.9gおよび2-ブチニルブロマイド27.8mlを順次加えた。反応液を室温で22時間攪拌した後、水10lに注ぎ、酢酸エチル5lで抽出した。有機層を水5lで2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液5lで順次洗淨し、水層を酢酸エチル3lで2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2から3:7)溶出分画より、標記化合物54.3gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)

- 15 δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

- 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル54.3gのジクロロメタン200ml溶液にトリフルロ酢酸200mlを加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル500mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム10%水溶液1lを少しずつ加えた。追加後、酢酸エチル1lおよび水酸化ナトリウム5N水溶液500mlを加え、有機層を分取した。その後さらに水層をジクロロメタン1lで5回抽出した。有機層を合わせ、水酸化ナトリウム2N水溶液500mlで洗淨し、無水

- 145 -

硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物 30.5 g の結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.05-3.09 (m, 4H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 3H)

実施例 119-2. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン  
トルエン-4-スルホン酸塩

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン 98.7 mg をエタノール 1 ml に溶解し攪拌下、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 101 mg のエタノール 1 ml 溶液を加え、氷冷下 2 時間攪拌した。析出物を濾取し、50℃で 1 時間減圧乾燥し標記化合物 153.2 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (t, J = 2 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.25-3.35 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 3.70 (s, 3H) 5.13 (d, J = 2 Hz, 2H) 7.10 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.47 (d, J = 8 Hz, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.79 (br. s, 2H)

また、この標記化合物 107.95 mg を用いてアセトンより再結晶し、標記化合物 84.9 mg の結晶を得た。

実施例 120 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン  
トリフルオロ酢酸塩

a) 3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル

3-カルボキシピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル 5.01 g の tert-ブタノール 10 ml 溶液にジイソプロピルエチル



- 146 -

アミン 1.84 g およびジフェニルホスホリルアジド 4.71 g を加え、窒素雰囲気下、60℃で18時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル 150 ml を加えた。有機層を 5% 硫酸水溶液 100 ml、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、水 100 ml および塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗  
 5 淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1) 溶出分画より、標記化合物 1.88 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 1.45-1.72 (m, 3H) 1.82-1.87 (br. s, 1H) 3.09-3.30 (br. s, 2H) 3.58 (br. s, 2H) 3.82-3.98 (br. s, 1H) 4.24 (t, J=7.2Hz, 1H) 4.27-4.48  
 10 (br. s, 2H) 4.52-4.59 (br. s, 1H) 7.32 (dd, J=10.3, 10.0Hz, 2H) 7.39 (t, J=10.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=10.0Hz, 2H) 7.75 (d, J=10.3Hz, 2H)

b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フル  
 15 オレン-9-イルメチルエステル 1.88 g のエタノール 250 ml 溶液にジエチルアミン 25 ml を加え、18 時間室温で攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をトルエン 150 ml およびクエン酸 10% 水溶液 100 ml に溶解した。水層を 5N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン 100 ml で 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、  
 20 標記化合物 0.79 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 1.41-1.53 (m, 2H) 1.65-1.72 (m, 1H) 1.79-1.86 (m, 1H) 2.48-2.56 (m, 1H) 2.64-2.70 (m, 1H) 2.78-2.86 (m, 1H) 3.06 (dd, J=12.0, 4.0 Hz, 1H) 3.48-3.62 (br. s, 1H) 4.71-4.88 (br. s, 1H)

25 c) 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリ

- 147 -

フルオロ酢酸塩

- 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン 0.020 g および ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル 0.040 g を混ぜ、窒素の雰囲気下、150℃で 1 時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、[1-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 0.016 g を得た。これの 0.0080 g を N, N-ジメチルホルムアミド 0.6 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.0038 g および 2-ブチニルブロマイド 0.003 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 1 ml および水 1 ml に分散し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン 0.5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えた。1 時間後、反応液を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) 15 にて精製し、標記化合物 0.0046 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.74-1.80 (br. s, 1H) 1.82 (br. s, 3H) 1.96-2.19 (br. m, 3H) 3.43-3.79 (br. m, 5H) 3.86 (s, 3H) 5.05 (br. d, J=16.0Hz, 1H) 5.23 (br. d, J=16.0Hz, 1H) 8.15 (s, 1H)

- 20 実施例 122. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 53.0 g をトリフルオロ酢酸 160 ml に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 2M 水酸化ナトリウム水溶液 12

- 148 -

50 ml を滴下し、室温にて1時間50分攪拌した。白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エタノールにて洗浄し、60℃で一晩乾燥し標記化合物を42.8 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 5 δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.82-2.86 (m, 4H) 3.18-3.22 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 4.91 (q, 2.4Hz, 2H) 6.58 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.2, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>)

- 10 実施例126. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル7mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、3-メルカプトプロピオン酸20μl、炭酸カリウム6mgを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記
- 20 化合物4.60mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 391 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例129. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-プロピルスルファニル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 25 実施例126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、プロパン-1-チオールを用いて実施例126と同様に処理し、標記化合物4.61mgを

- 149 -

得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 142. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(チアゾール-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン  
5 -6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、チアゾール-2-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 3.86 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例 146. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-[1-(チオフエン-2-イル)エチルスルファニル]-1,7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、1-(チオフエン-2-イル)エタンチオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記  
15 化合物 0.51 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 147. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

20 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール 10 mg、炭酸カリウム 8 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エ  
25 チルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィ

- 150 -

ー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.75 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 399 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 159. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(4-メチルチアゾール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代わりに、4-メチルチアゾール-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 4.01 mg を得た。

10 MS *m/e* (ESI) 416 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 229. 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

実施例 96a で得られた 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、シアン化ナトリウム 10 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (50%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し標記化合物 6.1 mg 得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

25  $\delta$  1.50 (s, 9H) 1.83 (s, 3H) 3.50 (s, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.02 (d,  $J=8$ Hz, 1H) 7.44 (t,  $J=8$ Hz, 1H) 7.55 (t,  $J=8$ Hz, 1

- 151 -

H) 7.74 (d, J=8Hz, 1H)

b) 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニル  
リル 塩酸塩

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6.1mg、トリフルオロ酢酸0.2mlの混合物を室温20分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を20-60%メタノール/水(0.1%濃塩酸)溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記
- 10 化合物5.0mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 3.30 (s, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 5.09 (s, 2H) 5.60 (s, 2H) 7.27 (d, J=8Hz, 1H) 7.54 (t, J=8Hz, 1H) 7.68 (t, J=8Hz, 1H) 7.94 (d, J=8Hz, 1H) 9.36 (br. s, 2H)

- 15 実施例230. 3-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ピリジン-2-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カル
- 20 ボン酸 t-ブチルエステル7mgを1-メチル-2-ピロリドン0.2mlに溶解し、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミド8mg、炭酸カリウム8mgを加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相
- 25 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物2.93mgを得た。

- 152 -

MS *m/e* (ESI) 524 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 234. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 230 において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、サリチルアミドを用いて実施例 230 と同様に処理し、標記化合物 3.74 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 523 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 10 実施例 235. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 100 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、4-シアノベンジルブロマイド 97 mg、炭酸カリウム 68 mg を加えた。室温にて 4 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 7.1 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, 2.5Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.

- 25 0 Hz, 2H)

b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-

- 153 -

8 - (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-クロロ-1 - (4-シアノベンジル) - 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 12 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100℃にて12時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 6.69 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 523 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 238. 2 - [7 - (2-ブチニル) - 1 - (3-シアノベンジル) - 6-オキソ-8 - (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 15 a) 4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-クロロ-1 - (3-シアノベンジル) - 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 100 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、3-シアノベンジルブロマイド 97 mg、炭酸カリウム 68 mg を加えた。室温にて12時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 71 mg を得た。

- 25  $^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t, *J*=2.5Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4



- 154 -

H) 4.94 (q, 2.5Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H)

b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-  
8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオ

5 キシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-6-  
 -オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カル  
 ボン酸 t-ブチルエステル 12 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml  
 に溶解し、サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100℃に  
 10 て5時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機  
 層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液  
 体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢  
 酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 8.76 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 523 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15 実施例 242. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニ  
ル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリ  
ン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) 3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジル  
エステル

20 ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル 24.3 g、トリエチルアミン  
 26 ml、酢酸エチル 300 ml の混合物に、氷冷下クロロギ酸ベンジル（3  
 0%トルエン溶液）88 g を30分かけて滴下した。反応液をろ過して不溶物を  
 除き、ろ液をさらに少量のシリカゲルを通してろ過、濃縮した。

残渣にエタノール 200 ml、5モル水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え室  
 25 温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 200 ml を加え、t-ブチルメ  
 チルエーテルで抽出した。この水層に5モル塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽

- 155 -

出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、油状残渣 30.9 g を得た。

この残渣 30 g、ジフェニルリン酸アジド 24.5 ml、トリエチルアミン 15.9 ml、*t*-ブタノール 250 ml の混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、さらに 100℃ の油浴中 20 時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-水で抽出、有機層を薄い炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を 10-20% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し標記化合物 21.4 g を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br. s, 1H) 5.13 (s, 2H) 7.26-7.40 (m, 5H)

b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 *t*-ブチルエステル

3-*t*-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 10 g、10% パラジウム炭素 500 mg、エタノール 100 ml の混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固して標記化合物 6.0 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.47-1.80 (m, 4H) 2.45-2.60 (m, 1H) 2.60-2.75 (m, 1H) 2.75-2.90 (m, 1H) 3.05 (dd, J=3Hz, 12Hz, 1H) 3.57 (br. s, 1H) 4.83 (br. s, 1H)

c) [1-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *t*-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2,6,8-トリクロロ-7H-プリン 1.25 g、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 *t*-ブチルエステル 1.0 g、アセトニトリル 10 ml の混合物を室温で 10 分攪拌後、トリエチルアミン 0.63 ml を

- 156 -

10分かけて滴下、そのまま室温で30分攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物1.79gを得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (s, 9H) 1.60-2.02 (m, 4H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.32-3.41 (m, 1H) 3.42-3.52 (m, 1H) 3.67-3.76 (m, 1H) 3.80-3.91 (m, 1H) 4.76-4.90 (m, 3H)  
d) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチル

10 ルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル1.79g、酢酸ナトリウム1.0g、ジメチルスルホキシド18mlの混合物を120℃の油浴中3時間加熱攪拌した。油浴から外し、反応液に水18mlを加え室温まで冷却した。結晶をろ過、水洗、t-ブチルメチルエーテル洗いの後乾燥して標記化合物1.59gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.39 (s, 9H) 1.34-1.88 (m, 4H) 1.78 (s, 3H) 2.81 (t, J=11Hz, 1H) 2.95 (t, J=11Hz, 1H) 3.48-3.60 (m, 2H) 3.64 (d, J=6Hz, 1H) 4.90 (s, 2H) 6.94 (d, J=8Hz, 1H)

20

e) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチル  
 25 エステル100mg、無水炭酸カリウム66mg、2-シアノベンジルブロマイ

- 157 -

ド 70 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム乾燥後濃縮した。残渣を 50% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 44.7 mg を得た。

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.44 (s, 9H) 1.59-1.81 (m, 2H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 1.86-1.94 (m, 2H) 3.20-3.50 (m, 3H) 3.66 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (br. s, 1H) 4.88-5.06 (m, 3H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.38 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.51 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.70 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

10 f) [1- [7- (2-ブチニル) - 2-シアノ-1- (2-シアノベンジル) - 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1- (2-シアノベンジル) - 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 15 mg、シアン化ナトリウム 20 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を 50% 酢酸エチル/ヘキサン溶媒で薄層クロマトグラフィー (3 回展開) 精製し、標記化合物 10.3 mg を得た。

20  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.44 (s, 9H) 1.52-1.98 (m, 4H) 1.81 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.24 (dd,  $J=7\text{Hz}$ , 12Hz, 1H) 3.30-3.40 (m, 1H) 3.46-3.56 (m, 1H), 3.72 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H) 3.86 (br. s, 1H) 4.86-5.10 (m, 3H) 5.73 (s, 2H) 7.00 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.42 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.54 (dt,  $J=2\text{Hz}$ , 8Hz, 1H) 7.73 (dd,  $J=2\text{Hz}$ , 8Hz, 1H)

25 g) 8- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 7- (2-ブチニル) - 1- (2-シアノベンジル) - 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カ

- 158 -

ルボニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-  
6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イ  
ル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 10.3 mg、トリフルオロ酢酸 0.2  
5 ml の混合物を 20 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を 20-80%メタノー  
ル/水 (0.1%濃塩酸) 溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、  
標記化合物 8.0 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.60-1.74 (m, 2H) 1.79 (t, J=2Hz, 3H) 1.88-2.03 (m, 2H) 3.14-3.28 (m,  
10 2H) 3.42 (br. s, 1H) 3.52-3.82 (m, 2H) 4.98-5.12 (m, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.  
26 (d, J=8Hz, 1H) 7.53 (t, J=8Hz, 1H) 7.66 (t, J=8Hz, 1H) 7.93 (d, J=8Hz,  
1H) 8.16 (br. s, 3H)

実施例 243. 2-[8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-  
ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメ  
15 チル] ベンゾニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-  
6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イ  
ル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 15 mg、無水炭酸カリウム 20 mg、  
メタノール 0.2 ml の混合物を 3 時間攪拌した。以下、実施例 242 f、g)  
20 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.58-1.72 (m, 2H) 1.84-1.94 (m, 1H) 1.96-2.04 (m, 1H) 3.08-3.20 (m, 2  
H) 3.36-3.70 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.90-5.02 (m, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.20 (d,  
J=8Hz, 1H) 7.47 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H)  
25 8.12 (br. s, 3H)

実施例 248. 2-[8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-

- 159 -

ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-  
イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) [1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,  
7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸

5 t-ブチルエステル

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ  
- 1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチル  
エステル 700 mg をジメチルスルホキシド 7.0 ml に溶解し、ヨウ化メチル  
114  $\mu$ l、炭酸カリウム 299 mg を加えた。室温にて 30 分攪拌後、反応液  
10 に 40 ml の水を加えた。室温で 30 分間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた  
白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を 540 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.44 (s, 9H) 1.72-1.94 (m, 4H) 1.81 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.16-3.92 (m, 5  
H) 3.72 (s, 3H) 4.91 (dd,  $J=17.6, 2.4\text{Hz}$ , 1H) 5.01 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 1H)

15 b) 2- [8- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 7- (2-ブチニル) -  
1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]  
ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,  
7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸  
20 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解  
し、サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100℃にて 2 時  
間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃  
縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロ  
マトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含  
25 有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 5.54 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

- 160 -

実施例 258. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

室温で 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩 0.448 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に トリエチルアミン 0.299 g、4-ジメチルアミノピリジン 0.023 g、および二炭酸ジ-t-ブチル 0.645 g を加え、5 時間攪拌した後、水酸化ナトリウムの 5 N 水溶液 2 ml を加え、さらに 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 200 ml および塩化アンモニウムの飽和水溶液 100 ml に注ぎ、有機層を水 100 ml で 2 回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、  
15 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物 0.298 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.41 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.17 (s, 1H) 9.92 (br. s, 1H)

20 b) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.010 g の N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液に炭酸カリウム 0.005 g および 3-ブロモ-1-プロピン 0.003 ml を加え、  
25

- 161 -

室温で10時間攪拌した。反応液に酢酸エチル1ml、水1mlを加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン0.5mlおよびトリフルオロ酢酸0.5mlに溶解し、1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.011gを得た。

MS *m/e* (ESI) 311.29 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 266. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

10 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルおよび2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 421.33 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

15 実施例 267. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-5-イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

20 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

25  $\delta$  1.81 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.66-3.70 (m, 4H) 5.15 (q,  $J=2.5\text{Hz}$ , 2H) 5.62 (s, 2H) 7.34 (dd,  $J=7.6, 1.5\text{Hz}$ , 1H) 7.45 (td,  $J=7.6, 1.5\text{Hz}$ , 1H) 7.59 (td,  $J=7.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H) 7.75 (dd,  $J=7.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H) 8.25 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 388.32 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )



- 162 -

実施例 297. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル]-3-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチル-3-フルオロベンゾニトリルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 406.25 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

10 実施例 308. 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-(1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびベンジルブロマイドを実施例 116d と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

20  $\delta$  1.48 (s, 9H) 3.13-3.18 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.61 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.20-7.35 (m, 10H) 8.22 (s, 1H)

b) 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

25 4-(1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 117 と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 163 -

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 3.31-3.37 (m, 4H) 3.40-3.46 (m, 4H) 5.68 (s, 2H) 7.22-7.36 (m, 5H) 8.25 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 311.24 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 5 実施例 309. 3-ベンジル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-(1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル

# 10 ルエステル

3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258 a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 15 δ 1.47 (s, 9H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.47-3.52 (m, 4H) 5.58 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H) 8.20 (s, 1H) 10.04 (br. s, 1H)

b) 3-ベンジル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 4-(1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルとヨウ化メチルを用いて実施例 258 b) と同様に処理し、標記化合物を得た

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 3.29-3.35 (m, 4H) 3.36-3.41 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.68 (s, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

- 25 MS *m/e* (ESI) 325.01 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 311. 3-ベンジル-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジ

- 164 -

ン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オ  
ン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
5 テルおよび (2-ブロモエチル) ベンゼンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  3.11 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H) 3.24-3.29 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.46 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H) 5.58 (s, 2H) 7.09-7.34 (m, 10H) 8.20 (s, 1H)

- 10 MS  $m/e$  (ESI) 415.54 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 332. 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペ  
ラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4  
-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

- a) 4- [1-(2-ブチニル)-4-(シアノ-ヒドロキシメチル)-5-  
15 メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステル

- 4- [1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-  
イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
のアセトニトリル 15 ml 溶液にシアン化ナトリウム 0.200 g および酢酸 0.  
20 010 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。酢酸エチル 100 ml を加え、水  
50 ml で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、有機層を  
硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3) 溶出分画より、標  
記化合物 0.274 g を得た。

- 25  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4

- 165 -

H) 3.95 (s, 3H) 4.68 (d, J=9.0Hz, 1H) 4.82 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.72 (d, J=9.0Hz, 1H)

b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-

5 カルボン酸 t-ブチルエステル

5℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-(シアノ-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.274gのメタノール8ml溶液に過酸化水素30%水溶液3.2mlおよび28%アンモニア水3.2mlを加え15時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液100mlを加え、酢酸エチル100mlで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸エチル(1:9)溶出分画より、標記化合物0.039gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

15 δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.13-3.25 (m, 4H) 3.54-3.57 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.33-4.37 (br. s, 1H) 4.77 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.54 (s, 1H) 5.63 (s, 1H) 6.82 (s, 1H)

c) 4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ

20 チルエステル

0℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.038gのジクロロメタン2ml溶液にトリエチルアミン0.051mlおよび三酸化硫黄ピリジン0.058gのジメチルスルホキシド1ml溶液を加え、15時間室温で攪拌した。更にトリエチルアミン0.102mlおよび三酸化硫黄ピリジン0.116gのジメチルスル

- 166 -

ホキシド 1 ml 溶液を加え、8 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50 ml を加え、有機層を硫酸 1 % 水溶液 20 ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、

- 5 酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1) 溶出分画より、標記化合物 0.021 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 4.84 (q,  $J=2.5\text{Hz}$ , 2H) 5.62 (br. s, 1H) 7.02 (br. s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキ

- 10 ソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115h と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.63-3.66 (m, 4H) 3.99 (s, 3H) 5.12 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 6.16 (s, 1H) 8.85 (s, 1H)

e) 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-カルボキ

- 20 サミド トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115i と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 25 MS  $m/e$  (ESI) 330.18 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 338. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,

- 167 -

5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル

- 2-ブロモ-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル [CAS No. 50847-09-1] 90.6 g の N, N-ジメチルホルムアミド 520 ml 溶液に炭酸カリウム 69.8 g および 1-ブロモ-2-ブチン 74 ml の N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液を加え、50℃で8時間加熱した。酢酸エチル 1 l と水 500 ml を加え、有機層を水 500 ml で2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 500 ml で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。
- 10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 4) 溶出分画より標記化合物 48.0 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 4.85 (q, J=2.3Hz, 2H)

b) 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-

15 4-カルボン酸 エチルエステル

- 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4, 5-ジカルボニトリル 48.0 g のエタノール 500 ml 溶液に濃硫酸 25 ml を加え、110時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 500 ml と水 500 ml に溶解し、水酸化カリウムで pH 8 に調整した。水層を酢酸エチル 500 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3) 溶出分画より標記化合物 21.7 g を得た。
- 20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 4.46 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.85 (q, J=2.3Hz, 2H)
- 25

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1

- 168 -

H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステ  
ル

2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-4-  
カルボン酸 エチルエステル 21. 7 g を実施例 115b と同様に処理し、標記  
5 化合物 25. 1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.26  
(m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミ  
10 ダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-  
イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 2  
5. 1 g のエタノール 500 ml 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム溶液 16 ml を加  
え、2 時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 1 l およ  
15 び水 500 ml に溶解し、2 N 塩酸 50 ml を加えた。有機層を塩化ナトリウム  
の飽和水溶液 200 ml で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し標記化合  
物 23. 2 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4  
20 H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)

e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H  
イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

-10℃で 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-  
イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
25 22. 9 g のテトラヒドロフラン 600 ml にトリエチルアミン 6. 9 g および  
クロロギ酸イソブチル 10. 19 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下

- 169 -

した。沈殿物を濾過で除去した後、溶液を再び $-10^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム $9.45\text{ g}$ の水 $100\text{ ml}$ 溶液を滴下した。1時間後、酢酸エチル $500\text{ ml}$ および水 $500\text{ ml}$ を加え、 $1\text{ N}$ 塩酸で $\text{pH}5$ に一度調整した後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で $\text{pH}10$ に調整した。有機層を水 $500\text{ ml}$ と塩化ナトリウムの飽和水溶液 $500\text{ ml}$ で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(4:1)溶出分画より標記化合物 $19.1\text{ g}$ を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.3\text{ Hz}$ , 3H) 2.26 (t,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 1H) 3.13-3.17 (m, 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.58 (q,  $J=2.3\text{ Hz}$ , 2H) 4.64 (d,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 2H) f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1. 35 gのジクロロメタン $5\text{ ml}$ 溶液に二酸化マンガンを $3.28\text{ g}$ を加え、反応液を室温で15時間、加熱還流下で5時間攪拌した後、濾過し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)溶出分画より標記化合物 $1.11\text{ g}$ を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.88 (t,  $J=2.3\text{ Hz}$ , 3H) 3.24-3.28 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.70 (q,  $J=2.3\text{ Hz}$ , 2H) 9.87 (s, 1H) g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5 $^{\circ}\text{C}$ で窒素の雰囲気下、ジエチルホスホノ酢酸エチル $0.243\text{ g}$ のテトラヒドロフラン $5\text{ ml}$ 溶液に水素化ナトリウム $0.038\text{ g}$ を加えた。4-[1-



- 170 -

(2-ブチニル) - 5-シアノ - 4-ホルミル - 1H-イミダゾール - 2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.310 g のテトラヒドロフラン 5 ml を加え、30分攪拌した。酢酸エチル 50 ml および 0.1 N 水酸化ナトリウム 25 ml を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 7) 溶出分画より標記化合物 0.380 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.33 (t, J=7.4Hz, 3H) 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.25 (q, J=7.4Hz, 2H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

h) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カルボキシビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 338 d と同様に処理し標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

20 i) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-アジドカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カルボキシビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.200 g、トリエチルアミン 0.073 ml およびジフェニルホスホン酸アジド 0.108 ml の t-ブタノール 2 ml 溶液を 4 時間

- 171 -

50℃で加熱した。酢酸エチル50mlを加え、水20mlで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)溶出分画より標記化合物0.178gを得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.2Hz, 2H) 6.67 (d, J=15.4Hz, 1H) 7.56 (d, J=15.4Hz, 1H)  
j) 4-[4-(2-tert-butoxycarbonylaminoethyl)-1-(2-ethyl)-5-cyano-1H-imidazole-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

10 ボン酸 tert-butyl ester

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ethyl)-5-cyano-4-(2-azidocarbonyl)-1H-imidazole-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester 0.178gのtert-butanol 10ml溶液を15時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(9:11)溶出分画より標記化合物0.169gを得た。

15 1-tert-butyl ester

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.16-3.19 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.51 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.83 (d, J=15.0Hz, 1H) 6.43-6.53 (m, 1H) 7.55-7.66 (m, 1H)

20 66 (m, 1H)

k) 4-[4-(2-tert-butoxycarbonylaminoethyl)-1-(2-ethyl)-5-carbamoyl-1H-imidazole-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

4-[4-(2-tert-butoxycarbonylaminoethyl)-1-(2-ethyl)-5-cyano-1H-imidazole-2-yl]piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl esterを実施例332bと同様に処理し標記化合物を得た。

- 172 -

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.68 (q,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H) 5.90 (br. s, 1H) 6.36 (br. d,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H) 6.92 (br. d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.45 (br. s, 1H) 7.52 (m, 1H)

5 1) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[4-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブチニル)-5-カルバモイル-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 0.0075 g のエタノール 0.3 ml 溶液に 5

10 N塩酸 0.1 ml を加え、15 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0043 g を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ 

$\delta$  1.81 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 5.15 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.60 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H) 7.18 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 272.32 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 339. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 a) 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-3*H*-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258

25 a と同様に処理し標記化合物を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

- 173 -

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.35-3.39 (m, 4H) 3.60-3.64 (m, 4H) 5.07 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 6.55 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H) 6.97 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H)

b) 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

#### 5 トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

#### 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.05 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.26 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H) 5.18 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.46 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.16-7.30 (m, 5H)

MS  $m/e$  (ESI) 376.36 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### 15 実施例340. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェノキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

#### $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.80 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.30 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H) 4.44 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H) 5.16 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.59 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H) 6.87-6.91 (m, 3H) 7.20-7.24 (m, 2H) 7.50 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H)

25

MS  $m/e$  (ESI) 392.34 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

- 174 -

実施例 341. 3-(2-ブチニル)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.79 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.64-3.68 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.61 (s, 2H) 6.65 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.57 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.69 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 392.34 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 353. 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

15 a) 4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

8-クロロテオフィリン 4.9g および炭酸カリウム 5g を N,N-ジメチルホルムアミド 100ml に溶解し、1-ブロモ-2-ブチン 2.4ml を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 3.8g を得た。次いで得られた 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 1.8g および 1-ピペラジンカルボン酸第三ブチルエステル 3.7g を 150°C にて 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より標記化合物 1.6g を得た。

- 175 -

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.52 (s, 3H) 3.58-3.61 (m, 4H) 4.88 (q, J=2.4Hz, 2H)

b) 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-

5 2,6-ジオン

4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 2.5g をトリフルオロ酢酸 15ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を N H シリカゲル(アミノ基で表面処理をされたシリカゲル：富士シリシア化学製 N H-DM2035)を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物 1.6g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.13-3.16 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.46-3.48 (m, 4H) 3.52 (s, 3H) 4.87 (q, J=2.4Hz, 2H)

15 実施例 354. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

3-メチルキサンチン 1.1g を N,N-ジメチルホルムアミド 15ml に溶解し、炭酸カリウム 1.0g および 1-ブロモ-2-ブチン 0.64ml を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 1.3g を得た。次いで得られた 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 1.3g を N,N-ジメチルホルムアミド 15ml に溶解し、氷冷下 N-クロロスクシンイミド 0.89g を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。不溶の白色固体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、7-(2-ブチ

- 176 -

ニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 1.1g を得た。さらに得られた 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 1.4g および 1-ピペラジンカルボン酸第三ブチルエステル 2.8g を 150°C にて 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)溶出分画より標記化合物 1.1g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.35-3.37 (m, 4H) 3.47 (s, 3H) 3.58-3.61 (m, 4H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.73 (s, 1H)

b) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて実施例 353-

15 b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H)

実施例 355. [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-

20 2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 15mg および炭酸カリウム 7mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、ブromo酢酸メチル 10μl を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。溶媒を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-ア

- 177 -

セトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 6.9 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 356. 7-(2-ブチニル)-1-(2-エトキシエチル)-3-メチル-8-(ピペラジ

5 ン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-ブロモエチルエチルエーテルを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 357. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロピ

10 ニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

プロパルギルブロミドを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 341 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 358. 1,7-ビス(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-

15 ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

1-ブロモ-2-ブチンを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 359. [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イ

20 ル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩  
ブロモアセトニトリルを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 342 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 360. 7-(2-ブチニル)-1-エチル-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,  
7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

25 ヨウ化エチルを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 331 ( $MH^+-CF_3COOH$ )



- 178 -

実施例 3 6 1. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-[(2-オキソ-2-フェニル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 MS *m/e* (ESI) 421 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3 6 2. 7-(2-ブチニル)-1-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノンを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理し、  
10 標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 455 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3 6 3. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-フェノキシエチルブロミドを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理し、標記化合物を得た。  
15

MS *m/e* (ESI) 423 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3 6 4. 2-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

20 2-シアノベンジルブロミドを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 418 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3 6 5. 4-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]安息香酸メチルエステル ト

25 リフルオロ酢酸塩

4-(ブロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例 3 5 5 と同様に処理

- 179 -

し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 451 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 366. 3-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチル]安息香酸メチルエステル トリフ

5 ルオロ酢酸塩

3-(プロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 451 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 367. 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジ

10 ン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

(2-プロモエチル)ベンゼンを用いて実施例 355 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 407 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 368. 2-[7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-

15 イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-N-フェニルアセトアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[1-カルボキシメチル-3-メチル-7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 25

mg をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、アニリン 5  $\mu$ l、1,1-カルボニルジイミ

- 20 ダゾール 9mg およびトリエチルアミン 8  $\mu$ l を加え、60°C で 5 時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をトリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 2.74mg を
- 25 得た。

MS *m/e* (ESI) 436 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 180 -

実施例 369. 7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル

- 5 8-クロロテオフィリン 3.5g とピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 1.69g を混合し 110° C で、終夜攪拌した後、酢酸エチル、水にて希釈し、不溶の白色固体をろ取した。酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物 3.65g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 1.48 (s, 9H) 3.38 (s, 3H) 3.54-3.57 (m, 7H) 3.66-3.69 (m, 4H) 11.58 (s, 1H)

b) 7-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 11mg、2-メトキシフェニルボロン酸 15mg、酢酸銅(II) 10mg を、無水テトラヒドロフラン 0.5ml にけん濁し、ピリジン 0.1ml を加え、室温にて 5 日間攪拌した。反応液を、NH シリカゲルを充填したショートカラムを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、トリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を濃縮した後、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.53mg を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.05-3.20 (m, 4H) 3.29 (s, 3H) 3.50-3.51 (m, 7H) 3.81 (s, 3H) 7.04-7.07 (m, 2H) 7.26-7.30 (m, 1H) 7.47 (dt, J=2.0, 8.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 371 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 370. 7-(2-シアノフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラ

- 181 -

ヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 4-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 226mg、2-ホルミルフェニルボロン酸 200mg、酢酸銅(II) 200mg を、無水テトラヒドロフラン 5ml にけん濁し、ピリジン 0.2ml を加え、室温にて 5 日間攪拌した。反応液を、シリカゲルを充填したショートカラムを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:1 溶出分画より、標記化合物 51mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ : 1.42 (s, 9H) 3.10-3.14 (m, 4H) 3.25-3.34 (m, 7H) 3.60 (s, 3H) 7.53 (dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H) 7.63-7.67 (m, 1H) 7.73-7.78 (m, 1H) 8.02-8.04 (m, 1H) 9.86 (s, 1H)

b) 7-(2-シアノフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 15 4-[7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 13mg、ヒドロキシルアミン塩酸塩 10mg をエタノール 1ml、水 0.2ml に溶解し、酢酸カリウム約 10mg を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥
- 20 し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、4-[7-[2-(ヒドロキシイミノメチル)フェニル]-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。このものを、ジクロロメタン 0.5ml に溶解し、トリエチルアミン約 0.05ml、メタンсульフォニルクロリド 0.05ml を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をトリフルオロ酢酸に
- 25 溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.14mg を得た。

- 182 -

MS *m/e* (ESI) 366 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 371. 7-(2-ビニルフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

カリウム第三ブトキシド 9mg をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、メチルトリ  
 5 フェニルフォスフォニウムブロミド 31mg を加え、室温にて 30 分攪拌した。4-  
 [7-(2-ホルミルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1  
 H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 20mg のテトラヒ  
 ドロフラン 1ml 溶解液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに  
 て希釈し、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ  
 10 液を減圧濃縮し、4-[7-(2-ビニルフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,  
 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステ  
 ル 40mg 得た。このもの 12mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆  
 相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.38mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 367 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

15 実施例 372. 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

テオフィリン 510mg、2-クロロフェニルボロン酸 1g、酢酸銅(II) 220mg を N,  
 N-ジメチルホルムアミド 10ml にけん濁し、ピリジン 1ml を加え、室温にて終夜  
 20 攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、30%アンモニア水にて洗浄した。有  
 機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、残渣をエー  
 テルでトリチュレーションし、標記化合物 147mg を得た。

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.72 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 7.43-7.51 (m, 3H) 7.57-7.60 (m, 1H) 7.68  
 25 (s, 1H)

b) 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-

- 183 -

ジオン

7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 138mg、  
N-クロロスクシイミド 78mg を、N,N-ジメチルホルムアミド 1ml にけん濁し、室  
温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機  
5 層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 1  
51mg を得た。

c) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒ  
ドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオ  
10 ン 142mg、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 500mg を混合し 150° C  
で、4 時間攪拌した後、酢酸エチル、にて希釈し、水で洗浄し、有機層を無水硫  
酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン- 酢酸エチル 2:3 溶出分画より、標  
記化合物 143mg を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.43 (s, 9H) 3.21-3.23 (m, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.31-3.35 (m, 4H) 3.58  
(s, 3H) 7.42-7.51 (m, 3H) 7.55-7.57 (m, 1H)

d) 7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ  
プリン-2,6-ジオン

20 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒド  
ロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 102mg をト  
リフルオロ酢酸 5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残  
渣を NH-シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチ  
ル-メタノール 9:1 溶出分画より、標記化合物 109mg を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.77 (dt, J=1.6, 4.8Hz, 4H) 3.24 (t, J=5.2Hz, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.58

- 184 -

(s, 3H) 7.41-7.44 (m, 2H) 7.48-7.51 (m, 1H) 7.55-7.56 (m, 1H)

実施例 373. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

- 5 3-メチルキサンチン 2.882g を N,N-ジメチルホルムアミド 40ml に懸濁し、炭酸カリウム 3g、ベンジルブロミド 2.5ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。析出した結晶をろ過し、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 3.18g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO)

- 10 δ : 3.32 (s, 3H) 5.42 (s, 2H) 7.27-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 11.13 (s, 1H)

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

- 15 7-ベンジル-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 3.18g を N,N-ジメチルホルムアミド 40ml に懸濁し、炭酸カリウム 2.6g、クロロメチルピバレート 2.15 ml を加え、40° C にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:3 溶出分画より、標記化合物 4.26g を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.19 (s, 9H) 3.58 (s, 3H) 5.48 (s, 2H) 6.04 (s, 2H) 7.32-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)

c) 2,2-ジメチルプロピオン酸 3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

- 25 2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル 4.26g を酢酸 100ml に溶解し、10%パラジ

- 185 -

ウム炭素 1.5g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 2.98g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$ : 1.19 (s, 9H) 3.66 (s, 3H) 6.12 (s, 2H) 7.86 (s, 1H)

5 d) 2,2-ジメチルプロピオン酸 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステルを用いて、実施例 372a) と同様に処理し、標記化合物を得た。

10 e) 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

2,2-ジメチルプロピオン酸 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステル 144mg をメタノール 2ml、テトラヒドロフラン 1ml に溶解し、水素化ナトリウム 20mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルにてトリチュレーションし、7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 72mg を得た。このものを N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、N-クロロスクシンイミド 35mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、1N-塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 58mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

25  $\delta$ : 3.59 (s, 3H) 7.42 (dd,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.47 (dt,  $J=1.6, 9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.54 (dt,  $J=1.6, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 7.61 (dt,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.93 (br, 1H)

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-



- 186 -

1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 5  
8mg、1-(第三ブトキシカルボニル)ピペラジン 150mg を混合し、150° C にて 4 時  
間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫  
5 酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物 44mg  
を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.41 (s, 9H) 3.17-3.24 (m, 4H) 3.25-3.41 (m, 4H) 3.53 (s, 3H) 7.41-7.  
10 51 (m, 3H) 7.55 (dd, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.66 (br, 1H)

g) 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプ  
リン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1  
H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 8mg をトリフル  
15 オロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精  
製し、標記化合物 3.86mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.76 -2.79 (m, 4H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.53 (s, 3H) 7.40-7.43 (m, 2H)  
20 7.48-7.53 (m, 2H)

実施例 374. [7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジ  
ン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル トリフ  
ルオロ酢酸塩

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1  
25 H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 18mg を N,N-ジ  
メチルホルムアミド 1ml に溶解し、プロモ酢酸メチル 0.1ml、炭酸カリウム 10mg

- 187 -

を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 8.79mg を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 433 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 375. [7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 376. 2-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 18mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、プロモアセトニトリル 0.1ml、炭酸カリウム 10  
15 mg を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル 1ml に溶解し、トリメチルシリルイオジド 0.05ml を加えた。室温にて1時間攪拌し、メタノールを加えた。反応液を濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、[7-(2-クロロフェニル)-3-メ  
20 チル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトニトリルトリフルオロ酢酸塩 7.43mg [MS  $m/e$  (ESI) 400 ( $MH^+-CF_3COOH$ )], [7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]-アセトアミドトリフルオロ酢酸塩 3.71mg [MS  $m/e$  (ESI) 418 ( $MH^+-CF_3COOH$ )] を得た。

25 実施例 377. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 188 -

2-フェネチルブロミドを用いて、実施例 374 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 465 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

- 5 実施例 378. 7-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

フェナシルブロミドを用いて、実施例 374 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 479 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

- 10 実施例 379. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例 373 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 476 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

- 15 実施例 380. [7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 381. 2-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトアミド トリフルオ

- 20 ロ酢酸塩

4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 375、376 と同様に処理し、[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニ

- 25 トリルトリフルオロ酢酸塩 [MS *m/e* (ESI) 396 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )], 2-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒ

- 189 -

ドロプリン-1-イル]アセトアミドトリフルオロ酢酸塩 [MS  $m/e$  (ESI) 414 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )]を得た。

実施例 382. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ

## 5 酢酸塩

4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルと 2-ブロモアセトフェノンを用いて、実施例 374 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 475 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 10 実施例 383. 7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルと (2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて、実施例 374 と同様に処理し、標記化合物を得た。

## 15 MS $m/e$ (ESI) 461 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 384. 7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

a) 4-[7-ベンジル-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸

## 20 第三ブチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 7-ベンジル-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イルメチルエステルを用いて、実施例 373 e), f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

b) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル

## 25 3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル

- 190 -

4-[7-ベンジル-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステル 2.227g を酢酸 100ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化

5 合物 1.89g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.09 (s, 9H) 1.41 (s, 9H) 3.36 (s, 3H) 3.37-3.42 (m, 4H) 3.45-3.50 (m, 4H) 5.82 (s, 2H)

c) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 第三ブチルエステルを用いて実施例 370、実施例 371 と同様に処理し、標記化合物を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.15 (s, 9H) 1.58 (s, 9H) 3.18 (br, 4H) 3.30 (br, 4H) 3.58 (s, 3H) 5.32 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H) 5.75 (d,  $J=17.2\text{Hz}$ , 1H) 6.39 (dd,  $J=10.8, 17.2\text{Hz}$ , 1H) 7.34 (dd,  $J=1.2, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.40 (dt,  $J=1.6, 7.2\text{Hz}$ , 1H) 7.46 (dt,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.69 (dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H)

20 d) 7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ビニルフェニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 187mg をメタノール 3ml に溶解し、水素化ナトリウム 14mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液を 1N-塩酸にて中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。

- 191 -

- 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より、4-[3-メチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 108mg を得た。このものをトリフルオロ酢酸 2ml に溶解し、濃縮した。残渣を N
- 5 H-シリカゲルにて精製し、酢酸エチル-メタノール 15:1 溶出分画より、標記化合物 84mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ: 2.73 (t, J=5.2Hz, 4H) 3.19 (t, J=5.2Hz, 4H) 3.54 (s, 3H) 5.32 (dd, J=1.2, 10.8Hz, 1H) 5.74 (d, J=0.8, 17.6Hz, 1H) 6.41 (dd, J=10.8, 17.2Hz, 1H) 7.33 (dd, J=1.2, 6.0Hz, 1H) 7.38 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.45 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.68 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)
- 10

実施例 385. 7-(2-クロロフェニル)-3-エチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

a) 2-アミノ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

- 15 グアノシン 100g のジメチルスルフォキシド 500ml 懸濁液に室温でベンジルブロミド 100ml を滴下し、得られた反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。さらに濃塩酸 250ml を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をメタノール 3L 中に注ぎ一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗った後 60°C で 24 時間通風乾燥して標記化合物 82.5g を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO)

δ: 5.23 (s, 2H) 7.32-7.42 (m, 5H) 8.92 (s, 1H)

b) 7-ベンジル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

- 2-アミノ-7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩 12.88g の酢酸 320ml と水 32ml の白色懸濁液を 110°C にて 10 分間、50°C で 10 分間攪拌した後、この
- 25 反応混合液に亜硝酸ナトリウム 12.88g の水溶液 32ml を 50°C にてゆっくりと滴下した。得られた反応混合物を 50°C にて 15 時間攪拌し、得られた淡茶色懸濁液

- 192 -

を濾取して標記化合物 4.27g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (d6-DMSO)

$\delta$ : 5.39 (s, 2H) 7.27-7.35 (m, 5H) 8.11 (s, 1H) 10.86 (s, 1H) 11.57 (s, 1H)

- 5 c) 2,2-ジメチルプロピオニック アシッド [7-ベンジル-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチル エステル

- 7-ベンジルキサンチン 9.54g を N,N-ジメチルホルムアミド 250ml に溶解し、炭酸カリウム 17g、クロロメチルピヴァレート 14.2ml を加え、50° C で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より、標記化合物 12.8g を得た。

- 15 d) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチル エステルを用いて実施例 384b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 20 e) 2,2-ジメチルプロピオニックアシッド [7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオニックアシッド [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて、実施例 373d) と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3

- 193 -

H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 5 2,2-ジメチルプロピオニックアシッド [7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステルを用いて実施例 373e)、f)と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ : 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m, 4H) 5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

g) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 15 4-[7-(2-クロロフェニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 2.227g をテトラヒドロフラン 10ml、メタノール 20ml に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン 0.518ml を加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸を加え、析出した固体をろ過、乾燥し、標記化合物 1.025g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (brs, 1H)

- h) 7-(2-クロロフェニル)-3-エチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩
- 25

4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-



- 194 -

ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 8mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.3ml に溶解し、ヨードエタン 0.05ml、炭酸カリウム 20mg を加え、50° C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、水素化ナトリウム 5mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 1N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.49mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 375 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 10 実施例 386. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソ-2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

フェナシルブロミドを用いて実施例 385h) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 465 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 15 実施例 387. 7-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

実施例 388. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-4-ヒドロキシブチリックアシッド トリフルオロ酢酸塩

- 20  $\alpha$ -ブromo- $\gamma$ -ブチロラク톤を用いて実施例 385h) と同様に処理し、7-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩 [MS *m/e* (ESI) 431 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )], 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-4-ヒドロキシブチリックアシッドトリフル
- 25 ルオロ酢酸塩 [MS *m/e* (ESI) 449 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )] を得た。

実施例 389. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イ

- 195 -

ル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

2-ブロモアセトアミドを用いて実施例 385h)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO)

5  $\delta$ : 2.97-3.04 (m, 4H) 3.22-3.34 (m, 4H) 4.43 (s, 2H) 7.18 (brs, 1H) 7.49-7.59 (m, 2H) 7.62 (s, 1H) 7.66-7.71 (m, 2H) 10.90 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 390. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

10 a) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 87mg をメタノール 2ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.2ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。1N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し、標記化合物を得た。

b) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

20 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 26mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 10.73mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO)

25  $\delta$ : 3.15-3.18 (m, 4H) 3.26 (s, 3H) 3.46-3.49 (m, 4H) 4.80 (s, 2H) 7.50-7.59 (m, 2H) 7.63-7.68 (m, 2H)

- 196 -

MS  $m/e$  (ESI) 419 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 391. 2-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

- 5 a) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-アセトアミド-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル  
 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 53mg をテトラヒドロフラン 1ml に溶解し、トリエチルアミン 0.03ml、クロロ炭酸エチル 0.015ml を加えた。室温にて 15 分攪拌し、30%アンモニア水溶液 0.1ml を加えた。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し標記化合物 53mg を得た。
- 10 b) 2-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩
- 15 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-アセトアミド-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 53mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 23.31mg を得た。

 $^1H$ -NMR ( $d^6$ -DMSO)

- 20  $\delta$ : 3.15-3.18 (m, 4H) 3.26 (s, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 4.76 (s, 2H) 7.50-7.59 (m, 2H) 7.62-7.68 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 418 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 392. [7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

- 25 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 197 -

ルを用いて、実施例 390 a), b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 405 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 393. [7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-メトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 390 a), b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 509 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 10 実施例 394. 2-[7-(2-クロロフェニル)-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-カルボキシメチル-2,6-ジオキソ-1-フェネチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエ

- 15 ステルを用いて、実施例 391 a), b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 508 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 395. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)]-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒド

- 20 ロプリン-3-イル]メチルエステル

7-ベンジルキサンチン 8.66g を N,N-ジメチルホルムアミド 300ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57g、クロロメチルピヴァレート 7.7ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムク

- 25 ロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:1 溶出分画より、標記化合物 2.66g を得た。

- 198 -

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)  
8.18 (s, 1H)

b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-

5 テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロ  
プリン-3-イル]メチルエステル 2.66g を N,N-ジメチルホルムアミド 30ml に溶解  
し、炭酸カリウム 1.6g、ヨードメタン 1ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応  
液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシ

10 ウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、  
標記化合物 2.16g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H)  
7.57 (s, 1H)

15 c) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロ  
プリン-3-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テ  
トラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例 385 d) と同様に処  
理し、標記化合物 2.16g を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H)

d) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキ  
ソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプ  
25 リン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例 385 e) と同様に処理し、標記化  
合物を得た。

- 199 -

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例 385 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 373 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO)

δ : 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (d  
15 t, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)

g) 7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオントリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 391 b) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO)

δ : 2.95-3.03 (m, 4H) 3.14 (s, 3H) 3.23-3.34 (m, 4H) 7.49-7.62 (m, 2H) 7.66-7.71 (m, 2H) 10.90 (s, 1H)

25 MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 396. 7-(2-ブチニル)-3-エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,

- 200 -

7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

- 2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル 1.871g を N,N-ジメチルホルムアミド 30ml に溶解し、炭酸カリウム 1.5g、2-ブチニルブロミド 0.7ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3:2 溶出分画より、標記化合物
- 10 2.12g を得た。

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

- 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例 395f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.91 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H)

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 20 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオンを用いて、実施例 395e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H)

- 25 d) 7-(2-ブチニル)-3-エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 201 -

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを用いて、実施例 3 8 5 h)と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 331 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例 3 9 7. 7-(2-ブチニル)-3-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

ベンジルブロミドを用いて実施例 3 9 6 d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

10  $\delta$ : 1.83 (t,  $J=2.4$ Hz, 3H) 3.03-3.06 (m, 4H) 3.38 (s, 3H) 3.38-3.41 (m, 4H) 4.84 (q,  $J=2.4$ Hz, 2H) 5.21 (s, 2H) 7.26-7.30 (m, 3H) 7.52-7.54 (m, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3 9 8. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢

15 酸塩

ブロモ酢酸メチルを用いて実施例 3 9 6 d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$ : 1.84 (t,  $J=2.4$ Hz, 3H) 3.00-3.03 (m, 4H) 3.34-3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.78 (s, 2H) 4.84 (q,  $J=2.4$ Hz, 2H)

20 MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3 9 9. 7-(2-ブチニル)-3-シクロブチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 8mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.4ml に溶解し、炭酸カリウム 10mg、シクロブチルブロミド 0.01ml  
25 を加え、50° C にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、有機層を濃



- 202 -

縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーを用いて精製し、標記化合物 3.72mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 357 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 400. 7-(2-ブチニル)-3-(2-テトラヒドロフラン)メチル-1-メチル-

- 5 8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩  
2-ブロモメチルテトラヒドロフランを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

- $\delta$ : 1.70-1.77 (m, 1H) 1.84 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 1.88-1.93 (m, 1H) 1.97-2.06  
10 (m, 2H) 3.01-3.04 (m, 4H) 3.34-3.36 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.77 (dd,  $J=8.4$ ,  
14.0Hz, 1H) 3.92-3.97 (m, 2H) 4.19 (dd,  $J=8.4$ , 13.6Hz, 1H) 4.45-4.50 (m,  
1H) 4.83 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS *m/e* (ESI) 387 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 401. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-

- 15 イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩  
2-ブロモアセトアミドを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

- $\delta$ : 1.68 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.15-3.19 (m, 4H) 3.23 (s, 3H) 3.46-3.51 (m, 4  
20 H) 4.55 (s, 2H) 4.71 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.00 (br, 1H) 6.91 (br, 1H)

MS *m/e* (ESI) 360 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 402. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イ  
ル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]フェニル酢酸メチルエステル トリフ  
ルオロ酢酸塩

- 25 2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルを用いて実施例 399 と同様に処理し、  
標記化合物を得た。

- 203 -

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.36-3.38 (m, 4H) 3.37 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 4.82 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.50 (s, 1H) 7.30-7.32 (m, 3H) 7.65-7.67 (m, 2H)

5 MS *m/e* (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 403. 7-(2-ブチニル)-3-プロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

ヨードプロパンを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 345 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

10 実施例 404. 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキソ-2-フェネチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

フェナシルブロミドを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

15 δ : 1.85 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.96-2.99 (m, 4H) 3.28-3.31 (m, 4H) 3.41 (s, 3H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.50-7.54 (m, 2H) 7.61-7.65 (m, 1H) 8.02-8.05 (m, 2H)

MS *m/e* (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 405. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]プロピオン酸エチルエステル トリ

20 フルオロ酢酸塩

2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

25 δ : 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.70 (d, J=7.2Hz, 3H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.00-3.03 (m, 4H) 3.33-3.37 (m, 4H) 3.38 (s, 3H) 4.15-4.25 (m, 2H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.43 (q, J=7.2Hz, 1H)

- 204 -

MS *m/e* (ESI) 403 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 406. 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 5  $\alpha$ -ブromo- $\gamma$ -ブチロラク톤を用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

- $\delta$ : 1.84 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 2.59-2.68 (m, 1H) 2.69-2.91 (m, 1H) 3.01-3.03 (m, 4H) 3.34-3.37 (m, 5H) 3.38 (s, 3H) 4.39-4.45 (m, 1H) 4.68 (dt,  $J=2.8$ , 9.2Hz, 2H) 4.84 (br, 2H)

MS *m/e* (ESI) 387 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 407. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 15 2-エトキシエチルブロミドを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

- $\delta$ : 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.01-3.06 (m, 4H) 3.33-3.46 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.58 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 3.77 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.26 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 4.85 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

- 20 MS *m/e* (ESI) 375 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 408. 7-(2-ブチニル)-3-イソプロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-ヨードプロパンを用いて実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 345 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

- 25 実施例 409. 7-(2-ブチニル)-3-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 205 -

1-ブロモピナコロンを用いて、実施例 399 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 401 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 410. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3-(2-オキソピロリジン-3-イル)-8-

5 (ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 塩酸塩

3-ブロモ-2-オキソピロリジンを用いて、実施例 399 と同様に合成した。

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO)

$\delta$ : 1.80 (t,  $J=2Hz$ , 3H) 2.32-2.48 (m, 2H) 3.17 (s, 3H) 3.20-3.55 (m, 10H)  
4.96 (q,  $J=2Hz$ , 2H) 5.14 (t,  $J=10Hz$ ) 7.94 (brs, 1H) 9.04 (brs, 2H)

10 実施例 411. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イ  
ル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,  
6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸  
第三ブチルエステル

15 2,2-ジメチルプロピオン酸[3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-  
ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル 1.0g、1-プロ  
モ-2-ブチン 0.28ml、無水炭酸カリウム 0.73g、N,N-ジメチルホルムアミド 15ml  
の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を  
水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を  
20 20-30%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製  
し、2,2-ジメチルプロピオン酸[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニル  
オキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエス  
テル 1.06g を得た。

この全量、N-クロロコハク酸イミド 390mg、N,N-ジメチルホルムアミド 5ml の  
25 混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水  
洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 2

- 206 -

0-30%酢酸エチル／ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、2,2-ジメチルプロピオン酸[7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル 1.18g を得た。

- 5 この全量、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 1.4g の混合物を 150℃の油浴中 30 分加熱攪拌した。反応液を 20-30%酢酸エチル／ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 1.34g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

- δ : 1.18 (s, 18H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.36 (t, J=5Hz, 4H) 3.58 (t, J=5Hz) 4.86 (q, J=2Hz, 2H) 6.02 (s, 2H), 6.03 (s, 2H)

b) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-1,3-ビス-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 0.63g をテトラヒドロフラン 4ml およびメタノール 2ml の混合溶媒に溶解し、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン 0.18ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:5) 溶出分画より標記化合物 0.29g を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.19 (s, 9H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.86 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.00 (s, 2H) 9.08 (s, 1H)

c) 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

- 25 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチ

- 207 -

- ルエステル 50mg および炭酸カリウム 15mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1.2ml に溶解し、2-ブロモエチルエチルエーテル 12 $\mu$ l を加えた。60°C で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、
- 5 ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。次いで得られた 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-
- 10 イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルをテトラヒドロフラン 1.0ml およびメタノール 0.5ml の混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム 5mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 2N 塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、4-[7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]
- 15 ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。得られた 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルの 1/4 相当量をトリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 3.2mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 4 1 2. 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル  
トリフルオロ酢酸塩

25. 実施例 4 1 1-c) で得られた 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第

- 208 -

三ブチルエステルの 1/4 相当量および炭酸カリウム 7mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.8ml に溶解し、ブromo酢酸メチル 10  $\mu$ l を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

- 有機層を濃縮した後、残渣をトリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 3.2 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 433 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 実施例 4 1 3. 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-(2-オキシ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン トリフルオロ酢酸塩

2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 4 1 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 479 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 15 実施例 4 1 4. [7-(2-ブチニル)-1-(2-エトキシエチル)-2, 6-ジオキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキシ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブ

- 20 チルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキシ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 1.1g および炭酸カリウム 0.43g を N,N-ジメチルホルムアミド 15ml に溶解し、氷冷下クロロメチルピバレート 0.60 ml を加えた。室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。

- 25 不溶の白色固体をろ取し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)混液にて洗浄し、標記化合物 0.57g を得た。

- 209 -

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.18 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.57-3.59 (m, 4H) 4.84 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.99 (s, 2H) 7.72 (s, 1H)

b) [7-(2-ブチニル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-

5 1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 40mg および炭酸カリウム 17mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1.5ml に溶解し、2-ブロモエチルエチルエーテル 14μl を加えた。60℃で5時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)溶出分画より 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルを得た。
- 15 次いで得られた 4-[7-(2-ブチニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-(2-エトキシエチル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステルをテトラヒドロフラン 1.0ml およびメタノール 0.5ml の混合溶媒に溶解し、水素化ナトリウム 5mg を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を 2N 塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド 1ml に溶解し、炭酸カリウム 10mg およびブロモ酢酸メチル 10μl を加えた。室温で2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を濃縮した後、残渣をトリフルオロ酢酸 0.5ml に溶解し、室温にて30分攪拌した。溶媒を留去した後、残渣の半分量を逆相系のカラムで溶出
- 25 溶媒として水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸系を用いた HPLC にて精製し、標記化合物 6.2mg を得た。



- 210 -

MS *m/e* (ESI) 433 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 415. [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 5 2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 414 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 479 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 416. [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 塩酸塩

- 10 a) (7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル)酢酸エチルエステル

- 7-ベンジル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 3.0g、無水炭酸カリウム 2.0g、N,N-ジメチルホルムアミド 60ml の混合物を 40℃の油浴中加熱攪拌し、ブロモ酢酸エチル 1.5g を加え、同温で 4 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルおよび水  
15 で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 20-40%(20%2-プロパノール/酢酸エチル)/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 1.3g を得た。

 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

- 20  $\delta$ : 1.28 (t,  $J=7Hz$ , 3H) 4.23 (q,  $J=7Hz$ , 2H) 4.78 (s, 2H) 5.04 (s, 2H) 7.31-7.39 (m, 5H) 7.51 (s, 1H) 8.01 (br. s, 1H)

b) [7-ベンジル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル

- (7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル)酢酸エチル  
25 エステル 300mg、無水炭酸カリウム 250mg、2-ブロモエチルベンゼン 0.25ml、N,N-ジメチルホルムアミド 5ml の混合物を 50℃の油浴中 2 時間加熱攪拌した。反

- 211 -

応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 10-20% (20%2-プロパノール/酢酸エチル)/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 366mg を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.29 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 2.95 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.22 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.24 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.83 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.17-7.39 (m, 10H) 7.49 (s, 1H)

c) [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル

- 10 [7-ベンジル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 366mg、酢酸 10ml の混合物に触媒量の 10%パラジウム炭素を加え、水素雰囲気下一晩室温攪拌した。触媒をろ過して除いた後減圧濃縮し残渣 320mg を得た。この濃縮残渣全量、無水炭酸カリウム 260mg、1-ブromo-2-ブチン 0.1ml、N,N-ジメチルホルムアミド 5ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。
- 15 反応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 20-30%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、290mg 油状物質を得た。この油状物質全量、N,N-ジメチルホルムアミド 3ml、N-クロコハク酸イミド 120mg の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 20-30%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 273mg を得た。
- 20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

- $\delta$ : 1.31 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1.82 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.94 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.21 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.25 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.78 (s, 2H) 5.09 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.19-7.24 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H)
- 25

- 212 -

d) 4-[7-(2-ブチニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 5 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 273mg、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 360mg の混合物を 150℃の油浴中 30 分加熱した。反応液を 20-30%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 320mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ : 1.30 (t, J=7Hz, 3H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.33 (t, J=5Hz, 4H) 3.57 (t, J=5Hz, 4H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.25 (q, J=7Hz, 2H) 4.76 (s, 2H) 4.86 (q, J=2Hz, 2H) 7.19 (t, J=7Hz, 1H) 7.25-7.34 (m, 4H)

e) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 塩酸塩

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 27mg、トリフルオロ酢酸 0.25ml の混合物を 30 分室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を 20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸を含む)を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 17mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)

- δ : 1.22 (t, J=7Hz, 3H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.80 (t, J=8Hz, 2H) 3.22-3.28 (m, 4H) 3.46-3.51 (m, 4H) 4.05 (t, J=8Hz, 2H) 4.17 (q, J=7Hz, 2H) 4.69 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.19-7.24 (m, 3H) 7.30 (t, J=7Hz, 2H)
- 25 実施例 417. [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 塩酸塩

- 213 -

f) 4-[7-(2-ブチニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 4-[7-(2-ブチニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-  
 5 ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 190mg、エタノール 3ml、1N-水酸化ナトリウム水溶液 0.5ml の混合物を 50℃の油浴中 2 時間加熱攪拌した。反応液に 1N-塩酸水溶液を 0.55ml 加え、酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物 166mg  
 10 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.34 (t, J=5Hz, 4H) 3.58 (t, J=5Hz, 4H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.82 (s, 2H) 4.85 (q, J=2Hz, 2H) 7.19 (t, J=7Hz, 1H) 7.24-7.33 (m, 4H)

- 15 g) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 22mg を用いて、実施例 4 1 6 e) と同様に標記化合物 2.2mg を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO)

δ: 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.80 (t, J=8Hz, 2H) 3.23-3.28 (m, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H) 4.05 (t, J=8Hz, 2H) 4.59 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.19-7.25 (m, 3H) 7.30 (t, J=7Hz, 2H)

- 実施例 4 1 8. 7-(2-ブチニル)-3-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン 塩酸塩
- 25

- 214 -

4-[7-(2-ブチニル)-3-カルボキシメチル-1-(2-フェニルエチル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 20mg、ジエチルリン酸シアニド  $8\mu\text{l}$ 、トリエチルアミン  $10\mu\text{l}$ 、ピロリジン  $20\mu\text{l}$ 、N,N-ジメチルホルムアミド 0.3ml の混合物を室温 3 日間放置した。反応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 0.5ml を加え、室温で 30 分反応した。反応液を濃縮し、残渣を 20-80%メタノール/水(0.1%濃塩酸を含む)を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 3.2mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (d6-DMSO)

- 10  $\delta$  : 1.76-1.84 (m, 5H) 1.95 (quint.  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2.79 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.22-3.34 (m, 6H) 3.45-3.52 (m, 4H) 3.55 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.03 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.68 (s, 2H) 4.96 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.18-7.26 (m, 3H) 7.31 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H)

実施例 419. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-メチルアセトアミド 塩

## 15 酸塩

メチルアミン水溶液を用いて実施例 418 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (d6-DMSO)

- $\delta$  : 1.82 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.61 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 3H) 2.79 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.20-3.28 (m, 4H) 3.44-3.52 (m, 4H) 4.03 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.48 (s, 2H) 4.96 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H) 7.19-7.26 (m, 3H) 7.31 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 8.09 (brd,  $J=5\text{Hz}$ , 1H)

実施例 420. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-シクロプロピルアセトアミド 塩酸塩

シクロプロピルアミンを用いて実施例 418 と同様に合成した。

## 25 $^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO)

$\delta$  : 0.39-0.44 (m, 2H) 0.60-0.66 (m, 2H) 1.82 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 2.60-2.68 (m,

- 215 -

1H) 2.79 (t, J=8Hz, 2H) 3.20-3.30 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.44 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.19-7.27 (m, 3H) 7.31 (t, J=8Hz, 2H) 8.27 (d, J=4Hz, 1H)

5 実施例 4 2 1. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-フェニルアセトアミド 塩酸塩

アニリンを用いて実施例 4 1 8 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO)

10 δ : 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.81 (t, J=8Hz, 2H) 3.20-3.30 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 4.05 (t, J=8Hz, 2H) 4.74 (s, 2H), 4.98 (q, J=2Hz, 2H) 7.06 (t, J=8Hz, 1H) 7.18-7.35 (m, 7H) 7.56 (d, J=8Hz, 2H) 9.01 (brs, 2H) 10.39 (s, 1H)

15 実施例 4 2 2. 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-(2-プロピニル)アセトアミド 塩酸塩

プロパルギルアミンを用いて実施例 4 1 8 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO)

20 δ : 1.81 (t, J=3Hz) 2.80 (t, J=8Hz, 2H) 3.18 (t, J=2Hz 1H), 3.22-3.32 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 3.90 (dd, J=2Hz, 5Hz, 2H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.51 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.16-7.34 (m, 5H) 8.66 (t, J=5Hz, 1H) 8.96 (br. s, 2H)

実施例 4 2 3. [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェノキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル 塩酸塩

25 2-プロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例 4 1 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO)

- 216 -

$\delta$ : 1.20 (t, J=7Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 3.22-3.28 (m, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H)  
 4.06-4.19 (m, 4H) 4.25 (t, J=6Hz, 2H) 4.69 (s, 2H) 4.97 (s, 2H) 6.88-6.9  
 6 (m, 3H) 7.26 (t, J=7Hz, 2H) 8.96 (brs, 2H)

実施例 4 2 4. [1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(2-ビニル  
 5 フェニル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル トリフル  
オロ酢酸塩

a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-  
7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メ  
チルエステル

10 2,2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,  
 6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]メチルエステル 10.2g、2-ホ  
 ルミルフェニルボロン酸 8.04g、酢酸銅(II) 7.30g を N,N-ジメチルホルムアミド  
 50ml に懸濁し、ピリジン 4.34ml を加え、室温にて 37 時間攪拌した。反応液を  
 酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、  
 15 ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて  
 精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:2)溶出分画より、標記化合物 4.12g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 5.95 (s, 2H) 6.20 (s, 2H) 7.46-7.48 (m, 1  
 H) 7.42-7.78 (m, 2H) 7.75 (s, 1H) 8.03-8.06 (m, 1H) 9.92 (s, 1H)

20 b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキ  
シメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリ  
ン-3-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-  
 (2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチ  
 25 ルエステル 2.50g、N-クロロコハク酸イミド 896mg を、N,N-ジメチルホルムアミ  
 ド 25ml に溶解し、室温にて 8 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、

- 217 -

水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より、標記化合物 2.0g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

- 5  $\delta$ : 1.15 (s, 9H) 1.24 (s, 9H) 5.91 (s, 2H) 6.14 (s, 2H) 7.49-7.51 (m, 1H) 7.81-7.83 (m, 2H) 8.03-8.06 (m, 1H) 9.92 (s, 1H)

c) 4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 10 2,2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル 2.0g、ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 2.15g を混合し 150° C で、1 時間 10 分攪拌した。反応混合物をクロロホルムにて希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル
- 15 (1:1)溶出分画より、標記化合物 1.94g を得た。

d) 4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- メチルトリフェニルホスホニウムブロミド 3.52g をテトラヒドロフラン 20ml
- 20 に溶解させ、カリウム第三ブトキシド 948mg を加えて、室温にて 1 時間攪拌した。得られた反応混合物に室温にて 4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-7-(2-ホルミルフェニル)-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 1.94g のテトラヒドロフラン 20ml 溶液を加え、室温にて 3 時間 50 分攪拌した。反応液を酢酸エチルに
- 25 て希釈し、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘ



- 218 -

キサン-酢酸エチル(2:1)溶出分画より、標記化合物 704mg を得た。

e) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 5     4-[1,3-ビス(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 704mg をテトラヒドロフラン 7ml、メタノール 14ml に溶解し、水素化ナトリウム 51mg を加え、室温にて 17 分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3)溶出分画より、標記化合物 510mg を得た。

- f) 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-エトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル
- 15

- 4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 80mg を N,N-ジメチルホルムアミド 2ml に溶解し、ブromo酢酸エチル 19  $\mu$ l、炭酸カリウム 22mg を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して標記化合物 89mg を得た。
- 20

- g) 4-[3-エトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

- 25     4-[1-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-3-エトキシカルボニルメチル-2,6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イ

- 219 -

ル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 89mg をテトラヒドロフラン 1ml、メタノール 2ml に溶解し、水素化ナトリウム 7mg を加え、室温にて 3.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:2)溶出分画より、標記化合物 60mg を得た。

h) 4-[3-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル

10 4-[3-エトキシカルボニルメチル-2, 6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 60mg を N,N-ジメチルホルムアミド 2ml に溶解し、ヨウ化メチル 17 $\mu$ l、炭酸カリウム 17mg を加え、室温にて 13 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過、ろ液を減圧濃縮して標記化合物 48mg を得た。

i) [1-メチル-2, 6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(2-ビニルフェニル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[3-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブチルエステル 8mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.68mg を得た。

MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 425. [1-メチル-2, 6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-7-(2-ビニルフェニル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

25 4-[3-エトキシカルボニルメチル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-7-(2-ビニルフェニル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸第三ブ

- 220 -

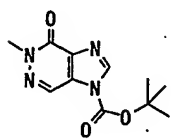
チルエステル 40mg をテトラヒドロフラン 4ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム 1ml を加えて、90℃にて4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トルエンにて共沸し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 29.5mg を得た。

5 MS m/e (ESI) 411 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

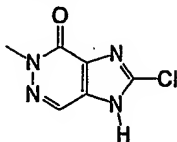
上記一般合成法、製造例、実施例と同様の方法にて合成することができた化合物の構造式を以下に示す。

- 221 -

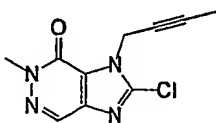
製造例 1. a)



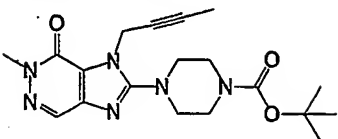
製造例 1. b)



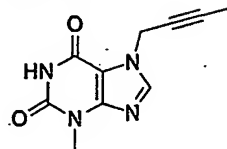
製造例 1. c)



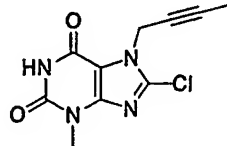
製造例 1. d)



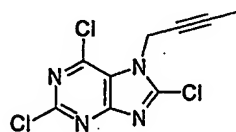
製造例 2. a)



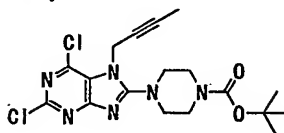
製造例 2. b)



製造例 2. c)

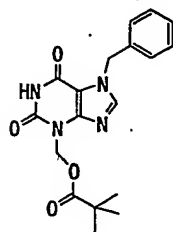


製造例 2. d)

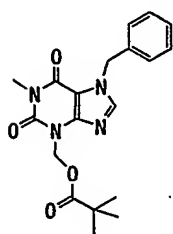


- 222 -

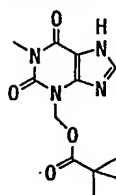
实施例 1. a)



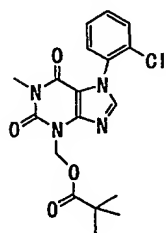
实施例 1. b)



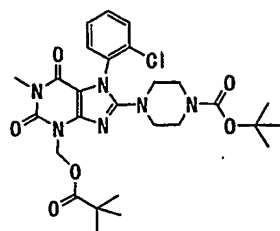
实施例 1. c)



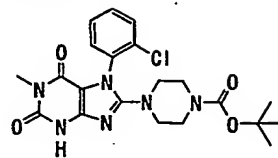
实施例 1. d)



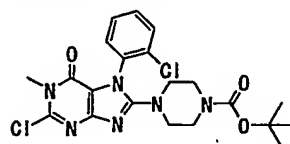
实施例 1. e)



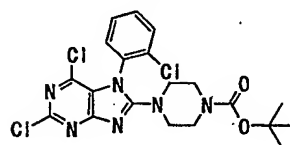
实施例 1. f)



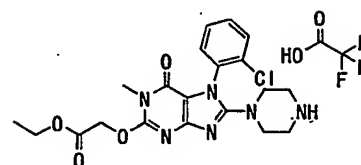
实施例 1. g) - 1



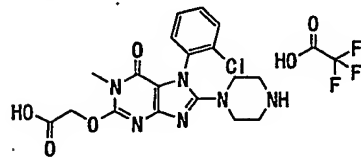
实施例 1. g) - 2



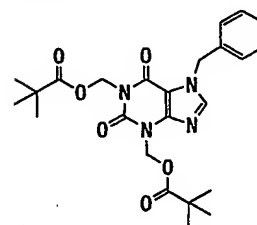
实施例 1. h)



实施例 2.

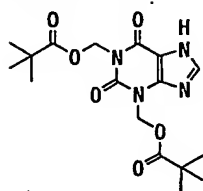


实施例 3. a)

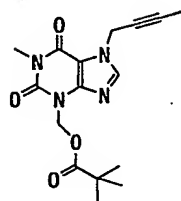


- 223 -

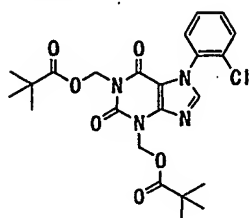
实施例 3. b)



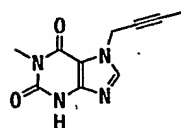
实施例 4. a)



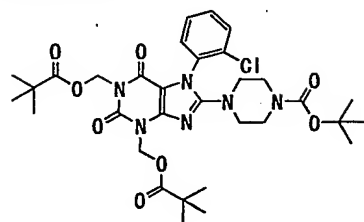
实施例 3. c)



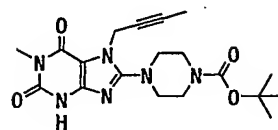
实施例 4. b)



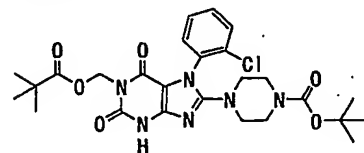
实施例 3. d)



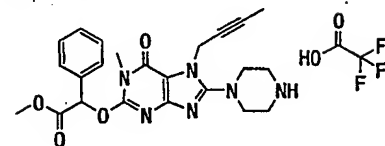
实施例 4. c)



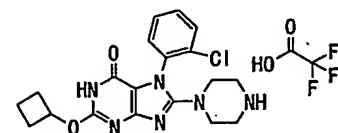
实施例 3. e)



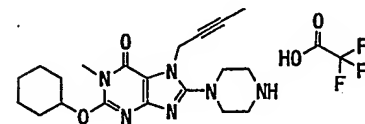
实施例 4. d)



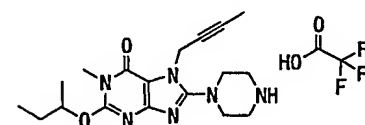
实施例 3. f)



实施例 5.

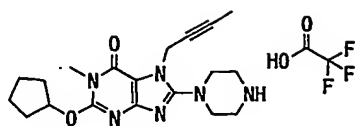


实施例 6.

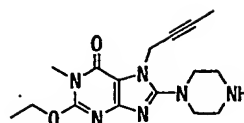


- 224 -

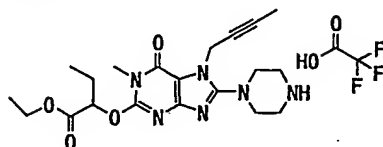
实施例 7.



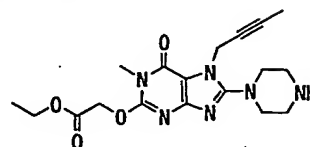
实施例 12.



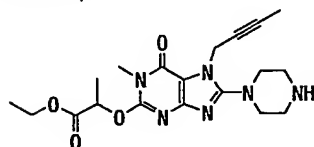
实施例 8.



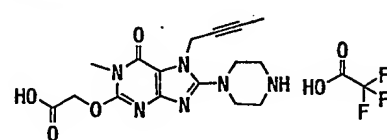
实施例 13.



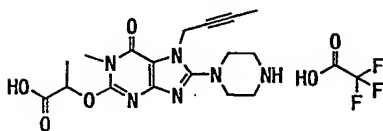
实施例 9.



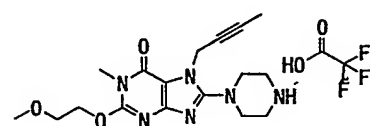
实施例 14.



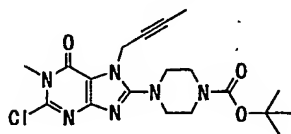
实施例 10.



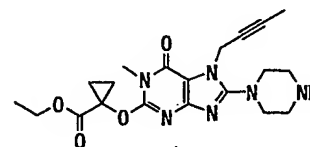
实施例 15.



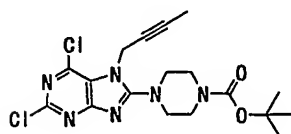
实施例 11. a) - 1.



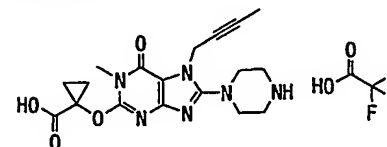
实施例 16.



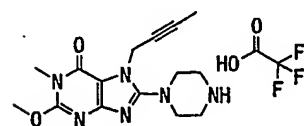
实施例 11. a) - 2



实施例 17.

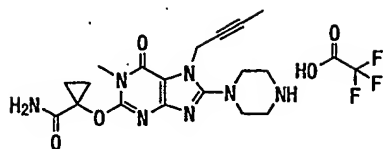


实施例 11. b)

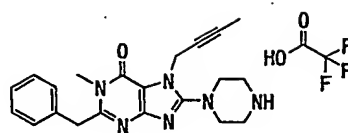


- 225 -

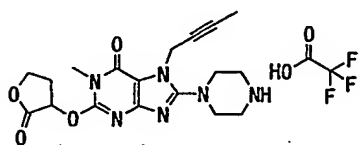
实施例 18.



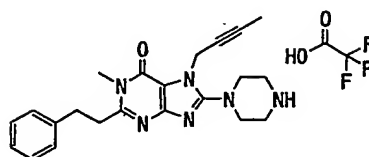
实施例 24.



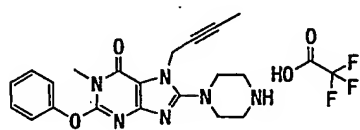
实施例 19.



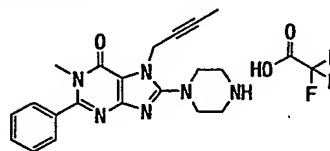
实施例 25.



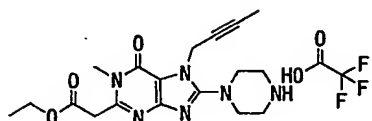
实施例 20.



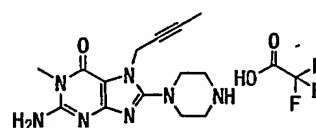
实施例 26.



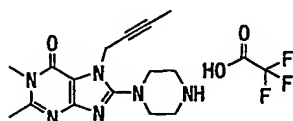
实施例 21.



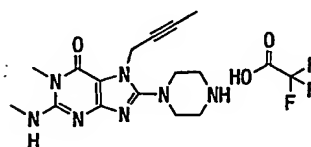
实施例 27.



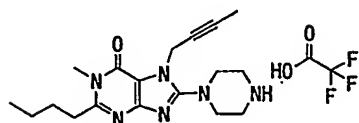
实施例 22.



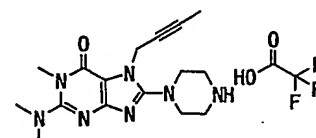
实施例 28.



实施例 23.

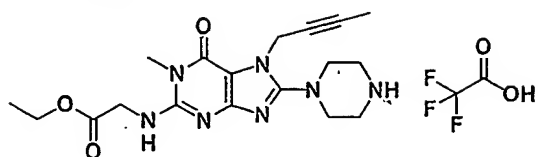


实施例 29.

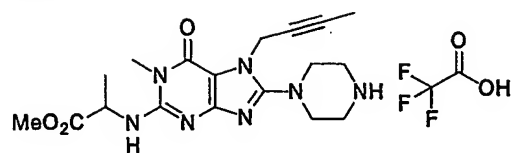




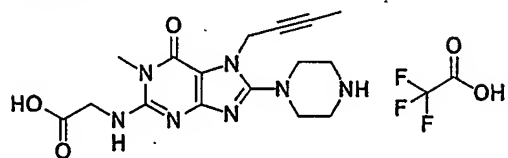
### 实施例 30.



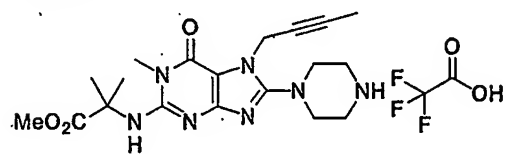
### 实施例 36.



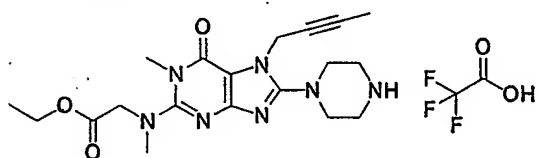
### 实施例 3 1.



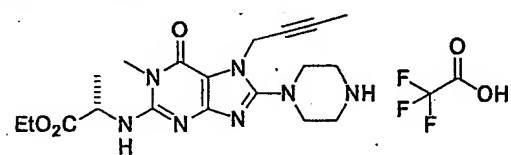
### 实施例 37.



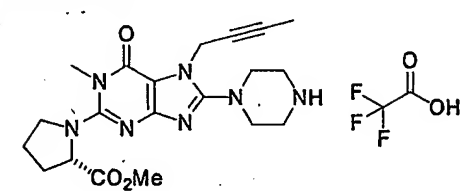
### 实施例 3 2.



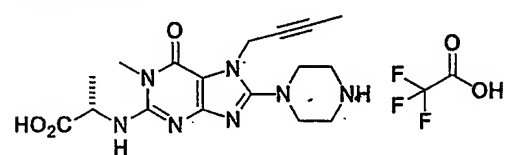
### 实施例 38.



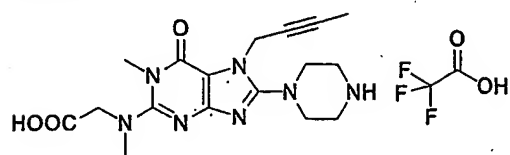
### 实施例 33.



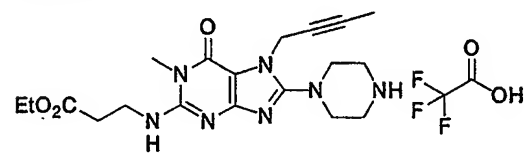
### · 实施例 39 ·



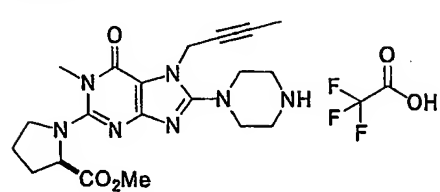
### 实施例 34.



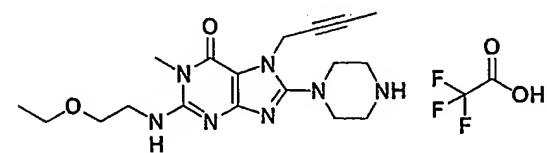
### 实施例 40.



### 实施例 35.

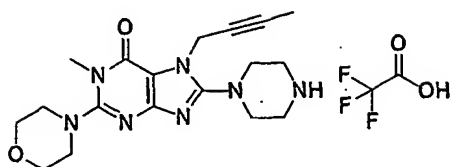


### 实施例 4 1.

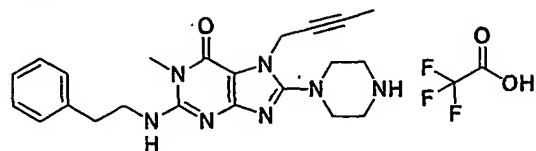


- 227 -

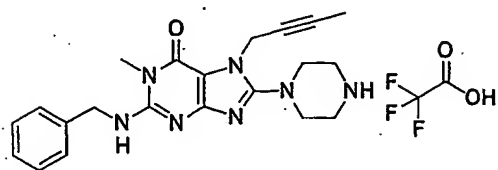
实施例 42.



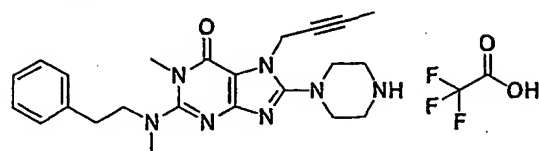
实施例 48.



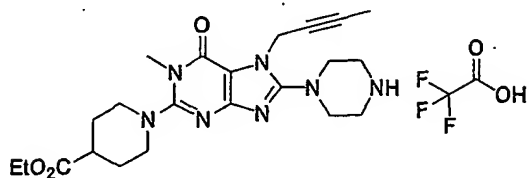
实施例 43.



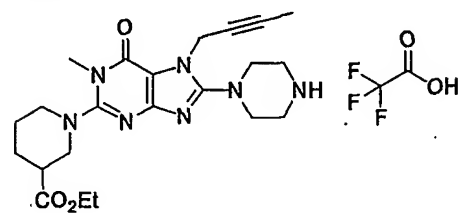
实施例 49.



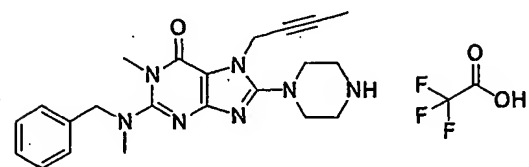
实施例 44.



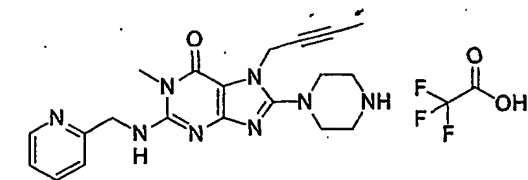
实施例 50.



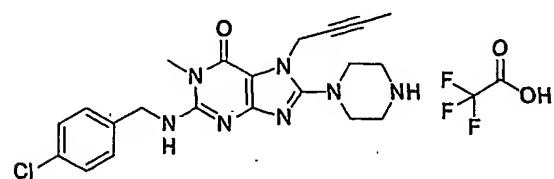
实施例 45.



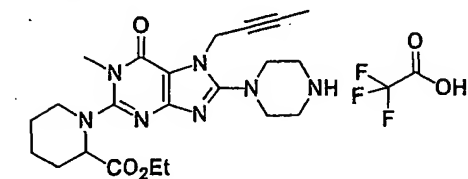
实施例 51.



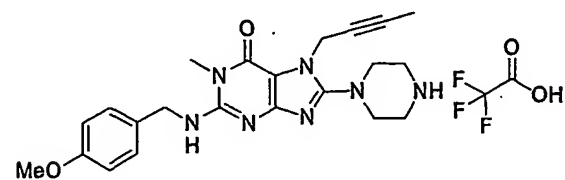
实施例 46.



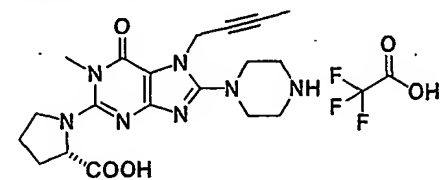
实施例 52.



实施例 47.

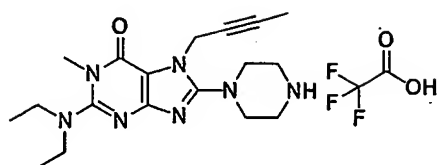


实施例 53.

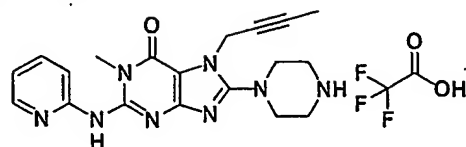


- 228 -

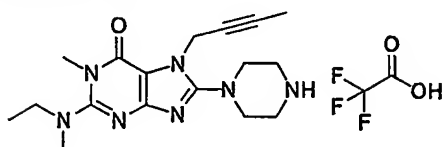
实施例 54.



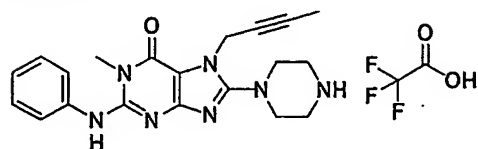
实施例 60.



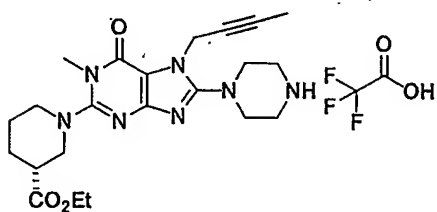
实施例 55.



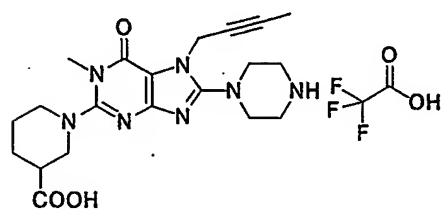
实施例 61.



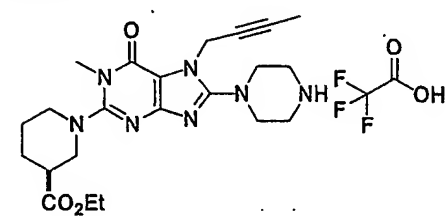
实施例 56.



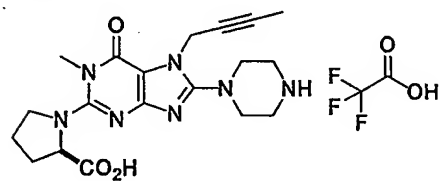
实施例 62.



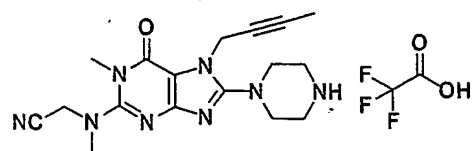
实施例 57.



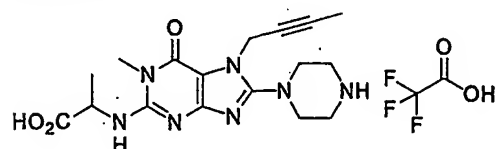
实施例 63.



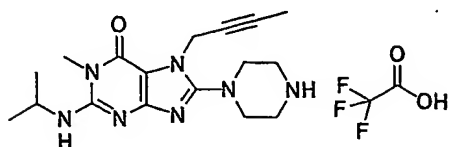
实施例 58.



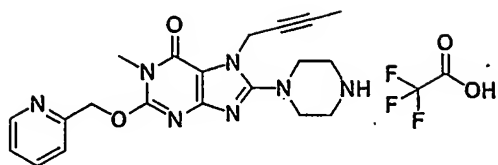
实施例 64.



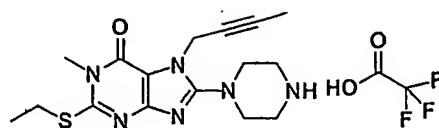
实施例 59.



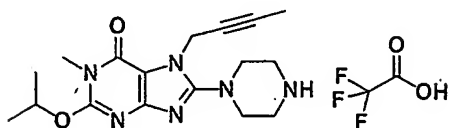
实施例 65.



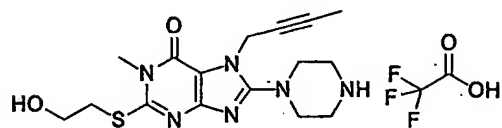
实施例 71.



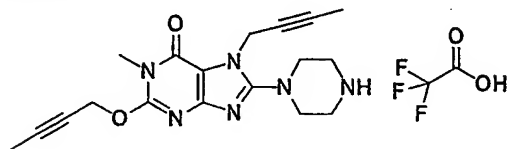
实施例 66.



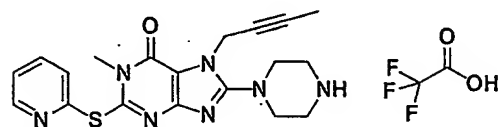
实施例 72.



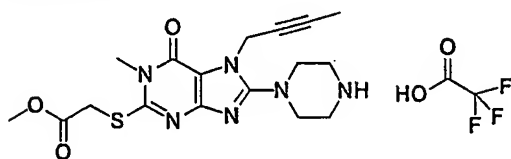
实施例 67.



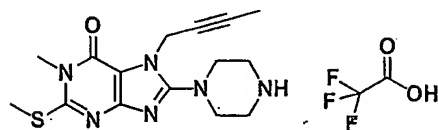
实施例 73.



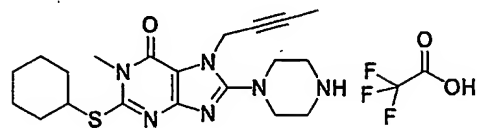
实施例 68.



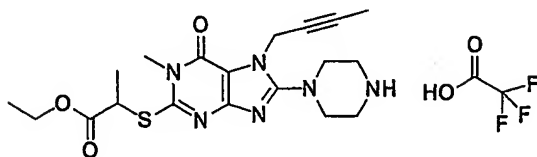
实施例 74.



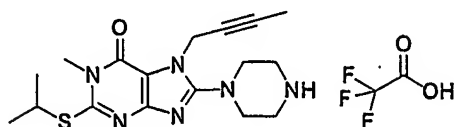
实施例 75.



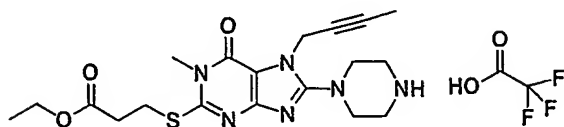
实施例 69.



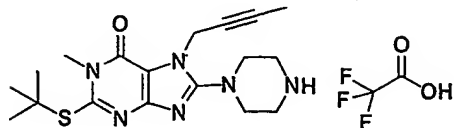
实施例 76.



实施例 70.

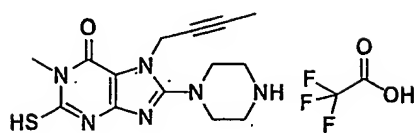


实施例 77.

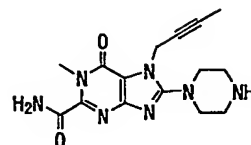


- 230 -

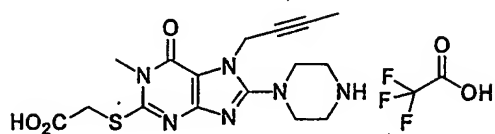
实施例 78.



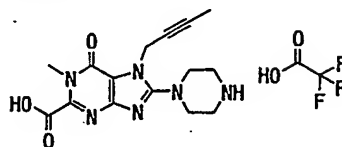
实施例 83. b)



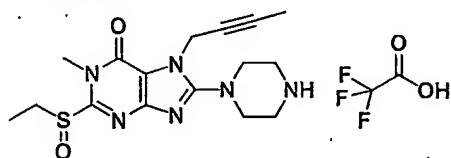
实施例 79.



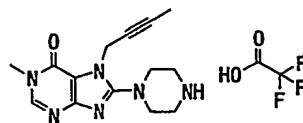
实施例 84.



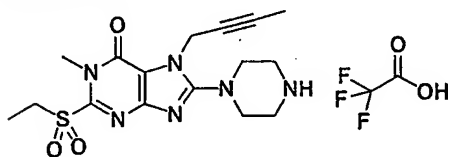
实施例 80.



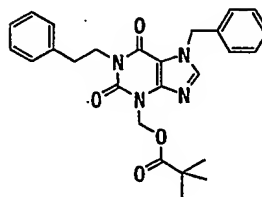
实施例 85.



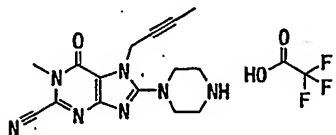
实施例 81.



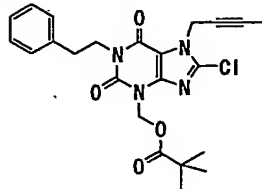
实施例 86. a)



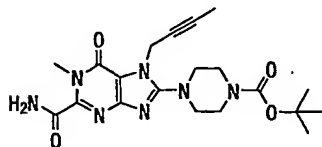
实施例 82.



实施例 86. b)

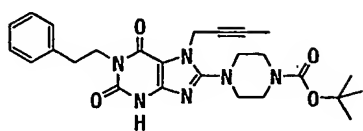


实施例 83. a)

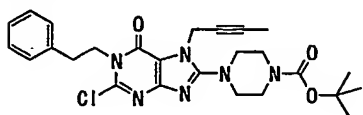


- 231 -

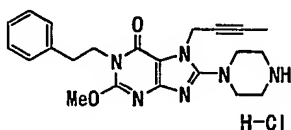
实施例 86. c)



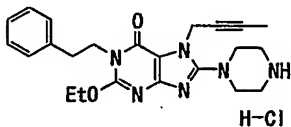
实施例 86. d)



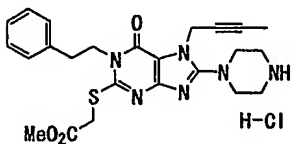
实施例 86. e)



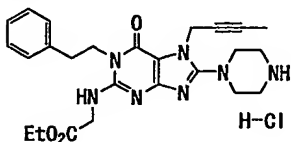
实施例 87.



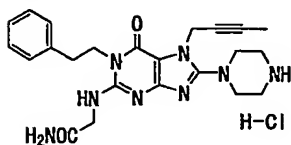
实施例 88.



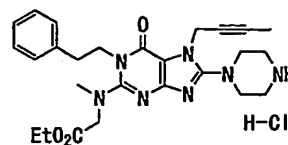
实施例 89.



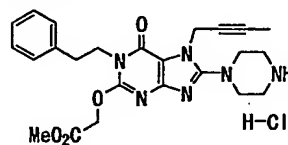
实施例 90.



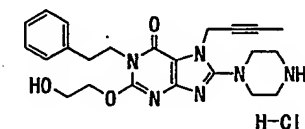
实施例 91.



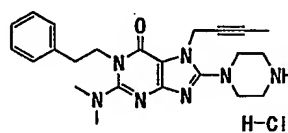
实施例 92.



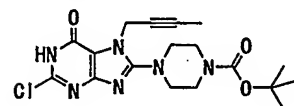
实施例 93.



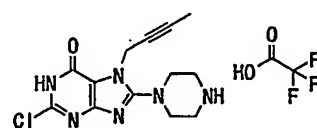
实施例 94.



实施例 95. a)

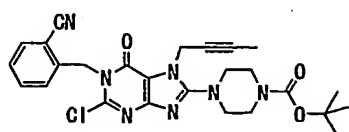


实施例 95. b)

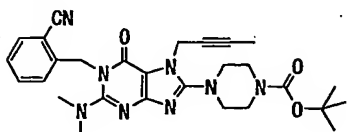


- 232 -

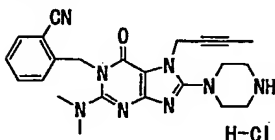
実施例 96. a)



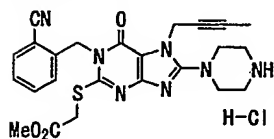
実施例 96. b)



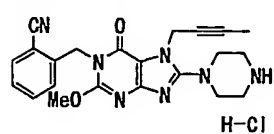
実施例 96. c)



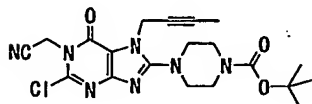
実施例 97.



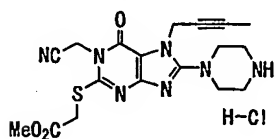
実施例 98.



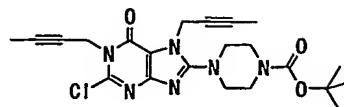
実施例 99. a)



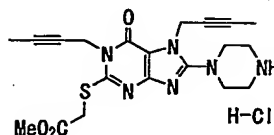
実施例 99. b)



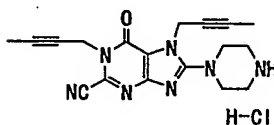
実施例 100. a)



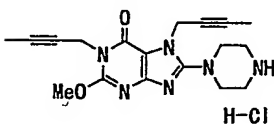
実施例 100. b)



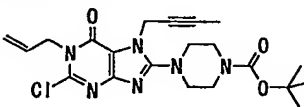
実施例 101.



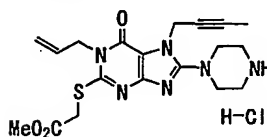
実施例 102.



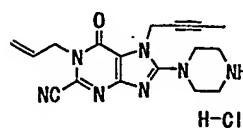
実施例 103. a)



実施例 103. b)

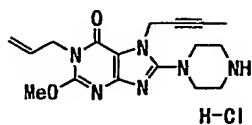


実施例 104.

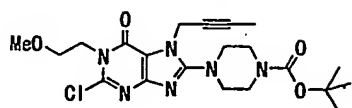


- 233 -

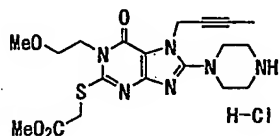
## 实施例 105.



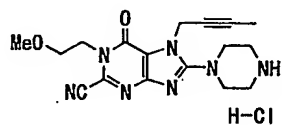
## 实施例 106. a)



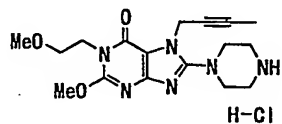
## 实施例 106. b)



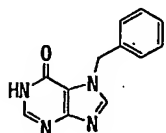
## 实施例 107.



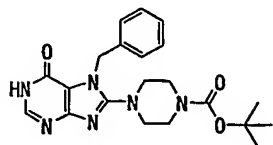
## 实施例 108.



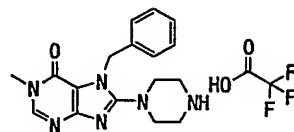
## 实施例 109. a)



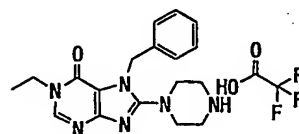
## 实施例 109. b)



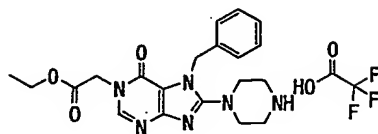
## 实施例 109. c)



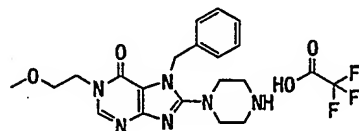
## 实施例 110.



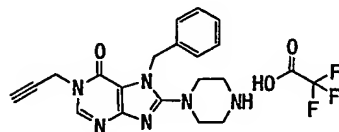
## 实施例 111.



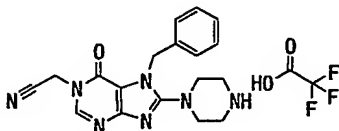
## 实施例 112.



## 实施例 113.



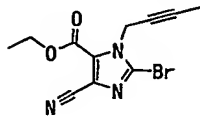
## 实施例 114.



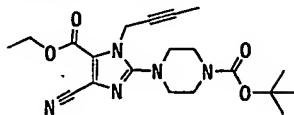


- 234 -

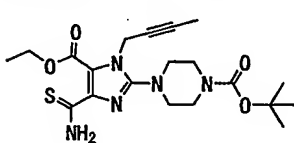
实施例 115. a)



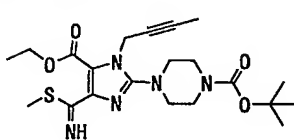
实施例 115. b)



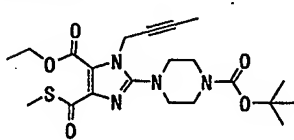
实施例 115. c)



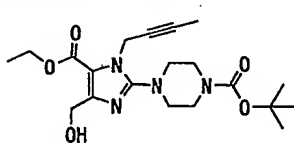
实施例 115. d)



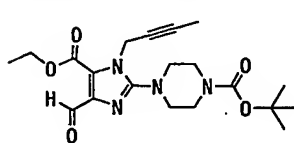
实施例 115. e)



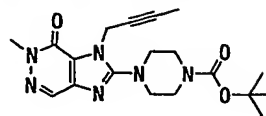
实施例 115. f)



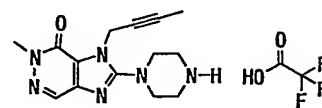
实施例 115. g)



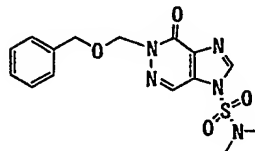
实施例 115. h)



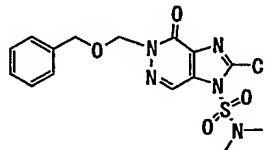
实施例 115. i)



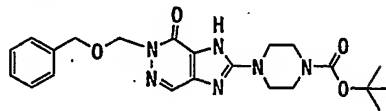
实施例 116. a)



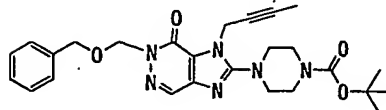
实施例 116. b)



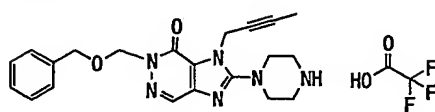
实施例 116. c)



实施例 116. d)

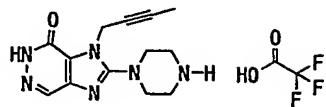


实施例 116. e)

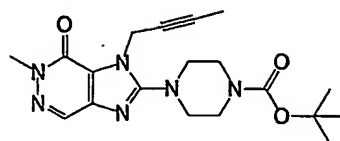


- 235 -

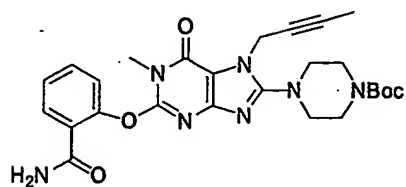
实施例 117.



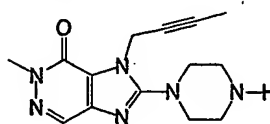
实施例 119. d)



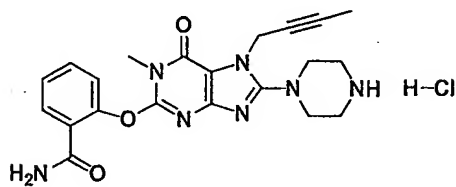
实施例 118. a)



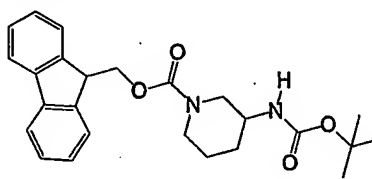
实施例 119. e)



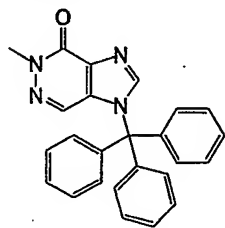
实施例 118. b)



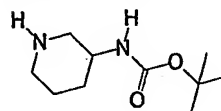
实施例 120. a)



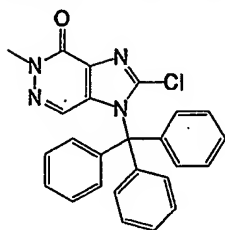
实施例 119. a)



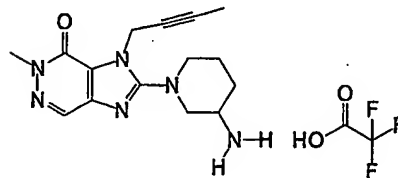
实施例 120. b)



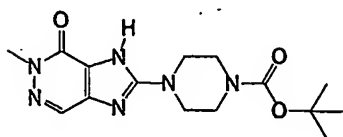
实施例 119. b)



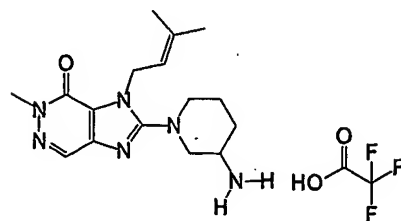
实施例 120. c)



实施例 119. c)

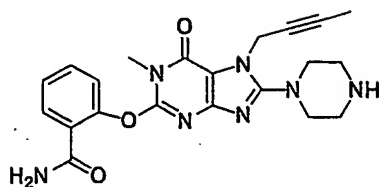


实施例 121

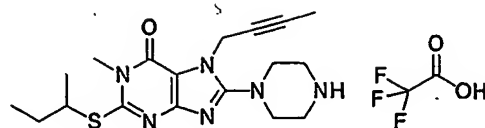


- 236 -

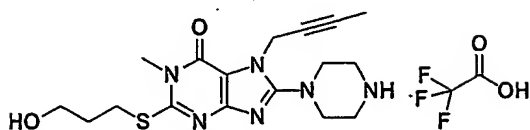
实施例 122.



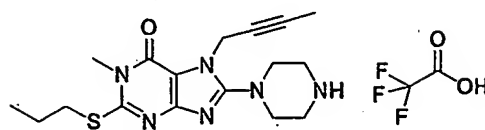
实施例 128.



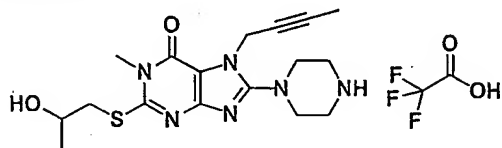
实施例 123.



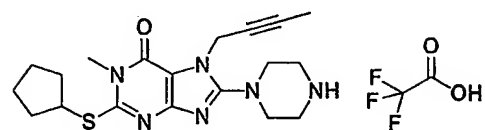
实施例 129.



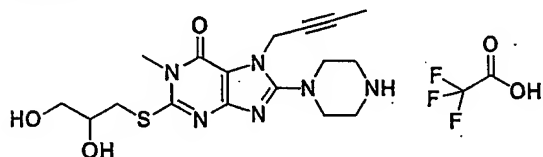
实施例 124.



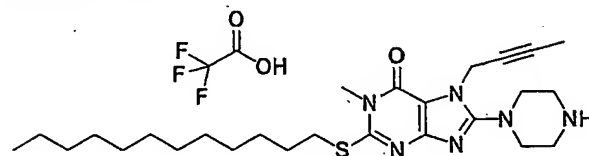
实施例 130.



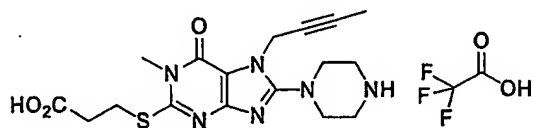
实施例 125.



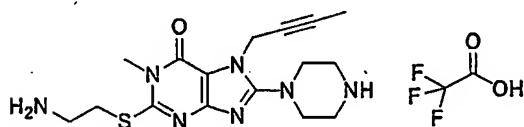
实施例 131.



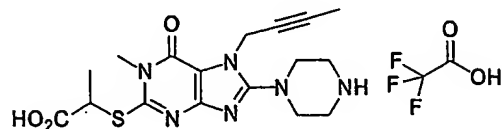
实施例 126.



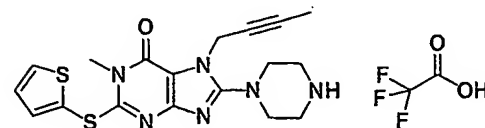
实施例 132.

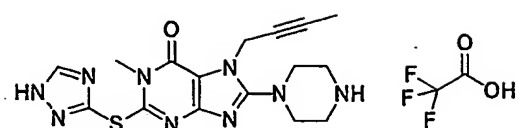


实施例 127.

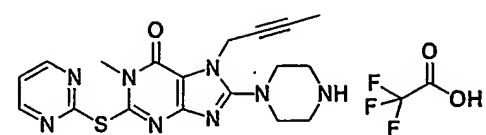


实施例 133.

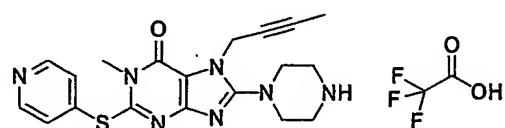




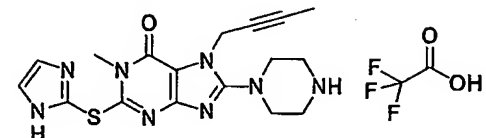
### 实施例 140.



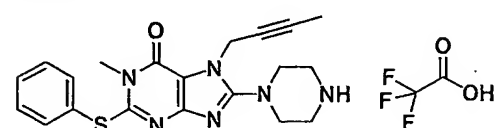
### 实施例 135.



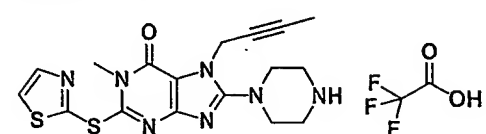
### 实施例 141.



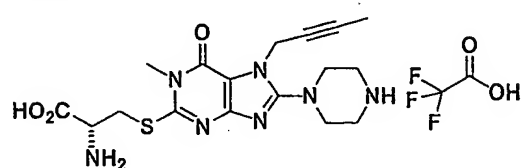
### 实施例 136.



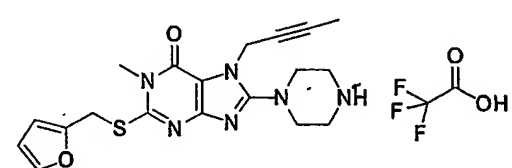
### 实施例 142.



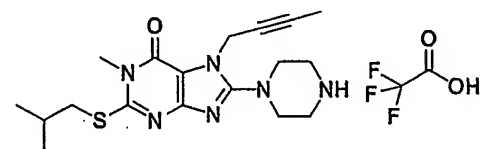
### 实施例 137.



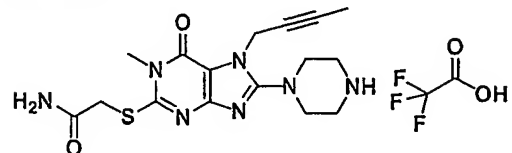
### 实施例 143.



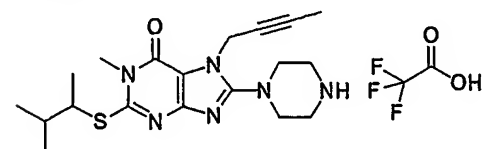
### 实施例 138.



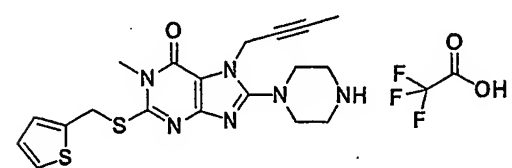
### 实施例 144:



### 实施例 139.

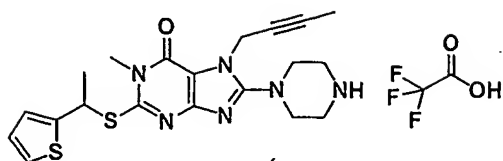


### 实施例 145.

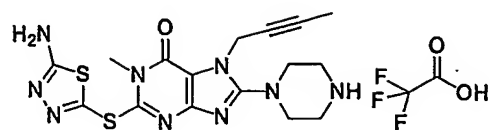


- 238 -

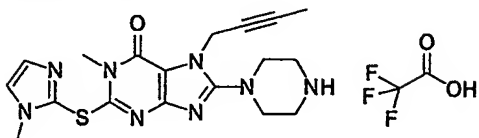
实施例 146.



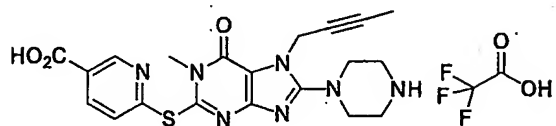
实施例 152.



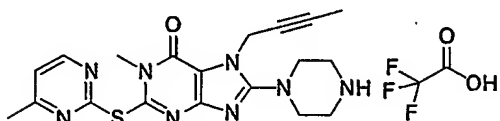
实施例 147.



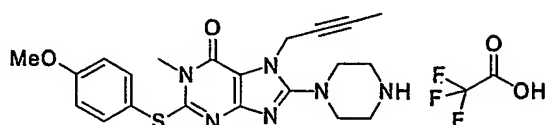
实施例 153.



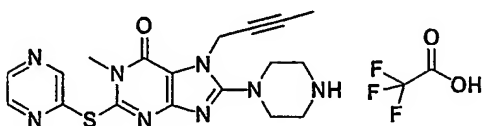
实施例 148.



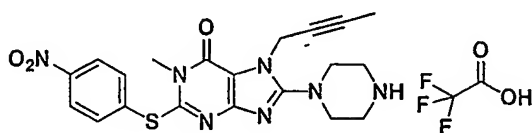
实施例 154.



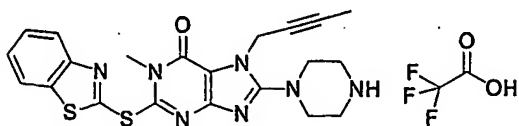
实施例 149.



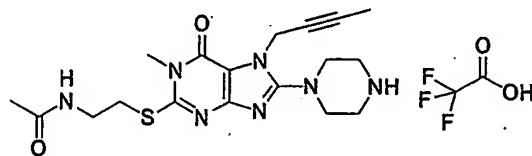
实施例 155.



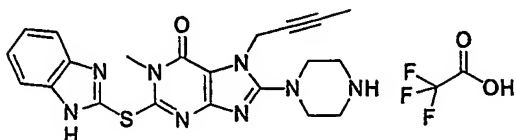
实施例 150.



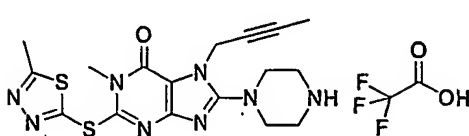
实施例 156.



实施例 151.

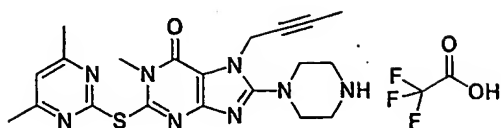


实施例 157.

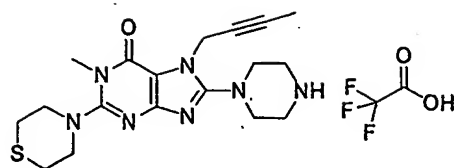


- 239 -

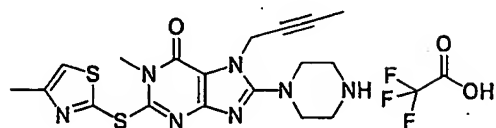
实施例 158.



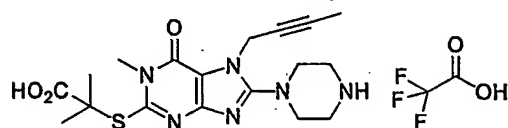
实施例 164.



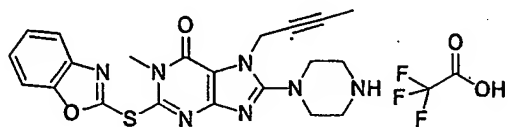
实施例 159.



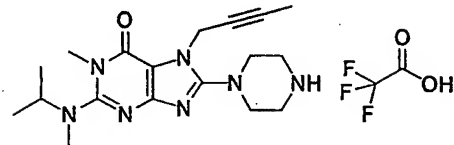
实施例 165.



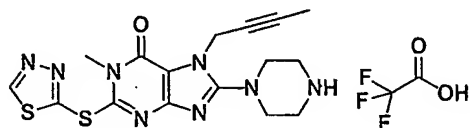
实施例 160.



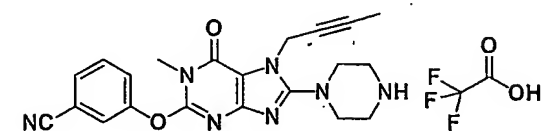
实施例 166.



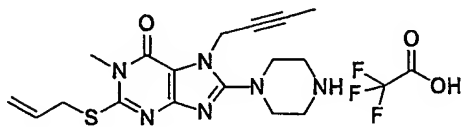
实施例 161.



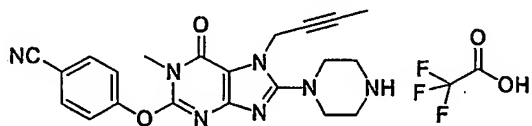
实施例 167.



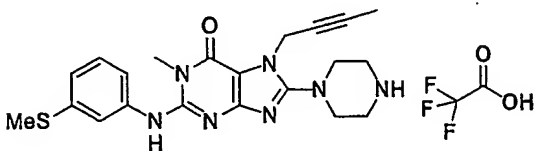
实施例 162.



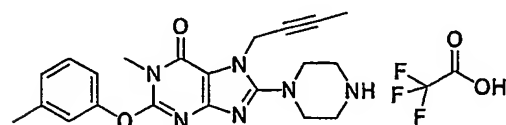
实施例 168.

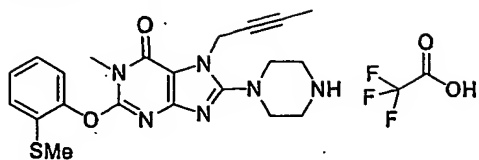


实施例 163.

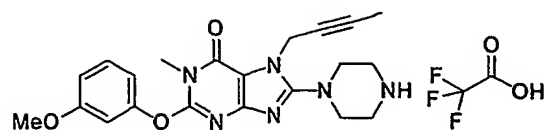


实施例 169.

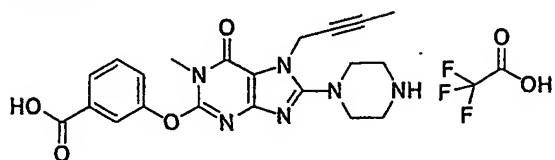




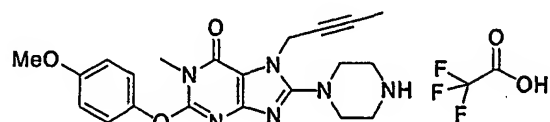
### 实施例 176.



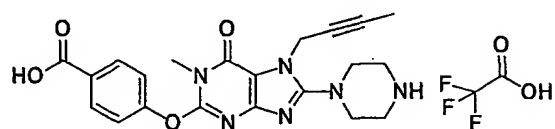
### 实施例 171.



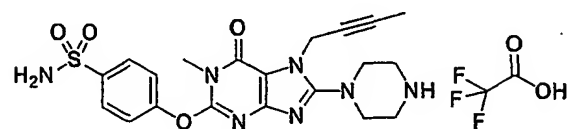
### 实施例 177.



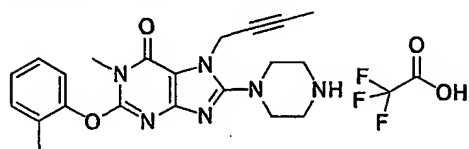
### 实施例 172.



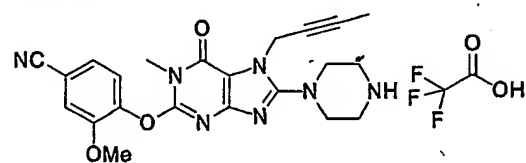
### 实施例 178.



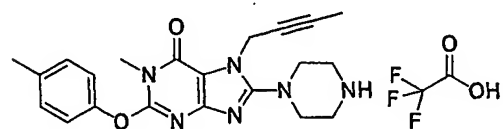
### 实施例 173.



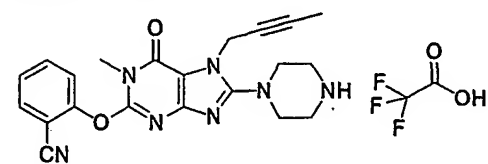
### 实施例 179.



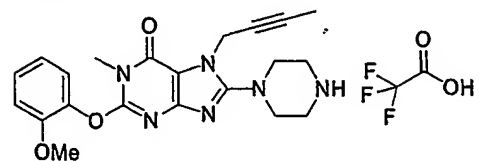
### 实施例 174.



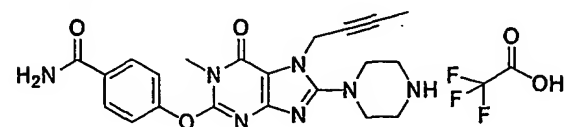
### 实施例 180.



### 实施例 175.

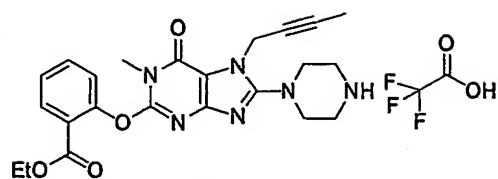


### 实施例 181.

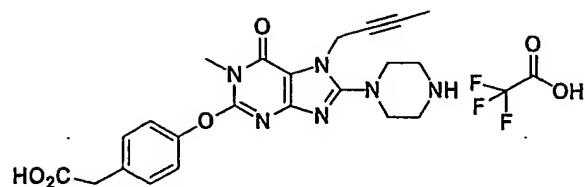


- 241 -

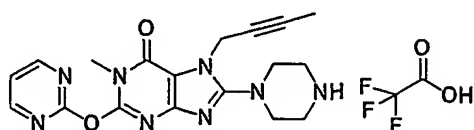
实施例 182.



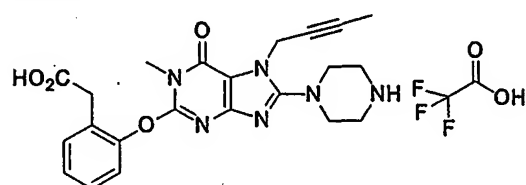
实施例 188.



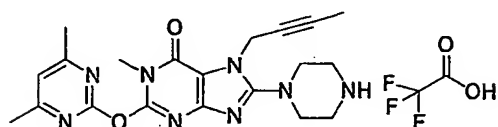
实施例 183.



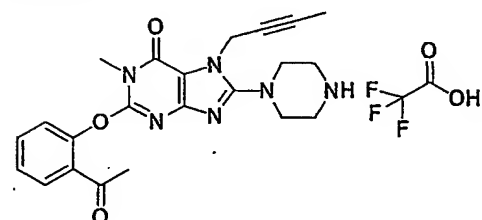
实施例 189.



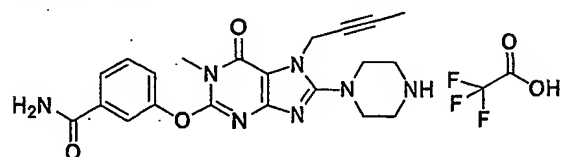
实施例 184.



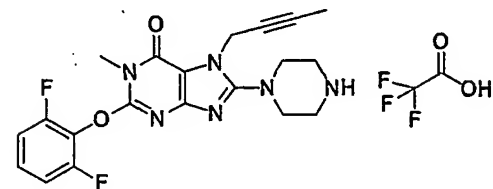
实施例 190.



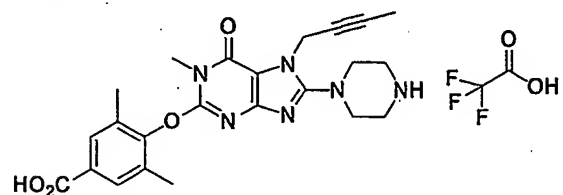
实施例 185.



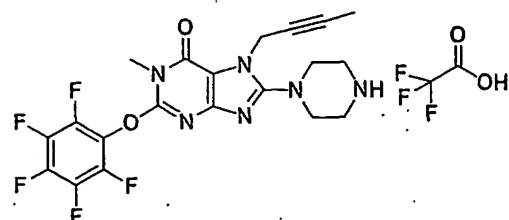
实施例 191.



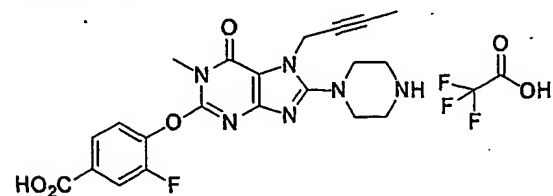
实施例 186.



实施例 192.



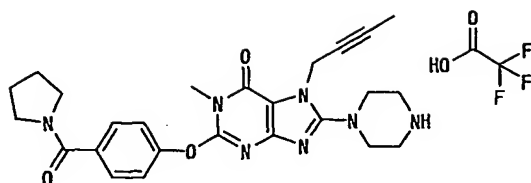
实施例 187.



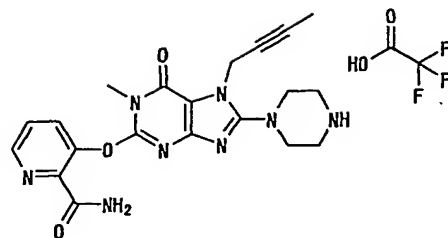


- 242 -

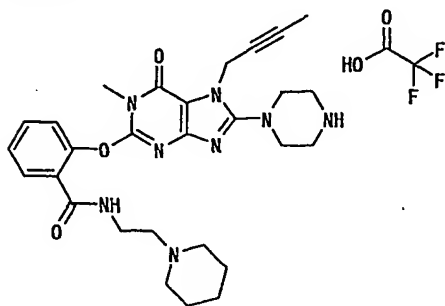
实施例 193.



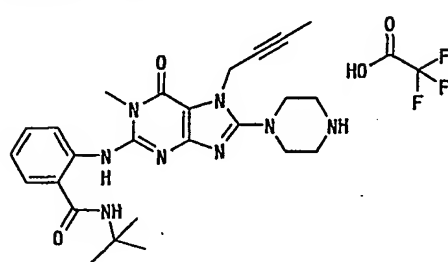
实施例 198.



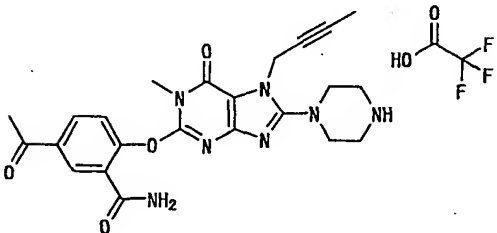
实施例 194.



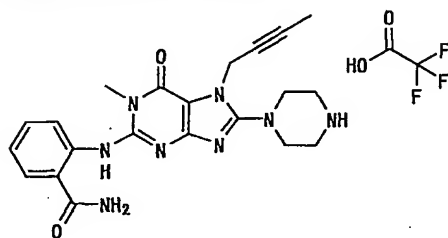
实施例 199.



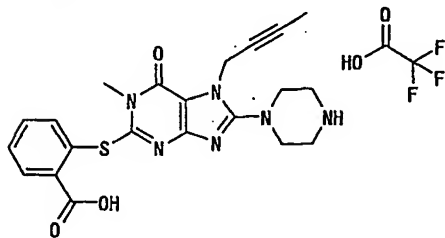
实施例 195.



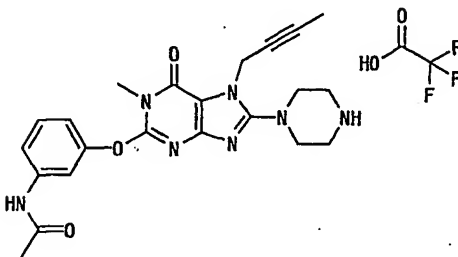
实施例 200、201.



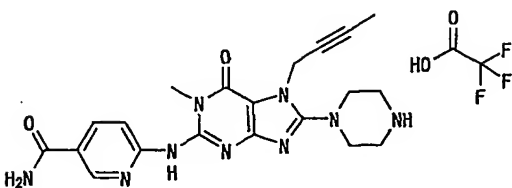
实施例 196.



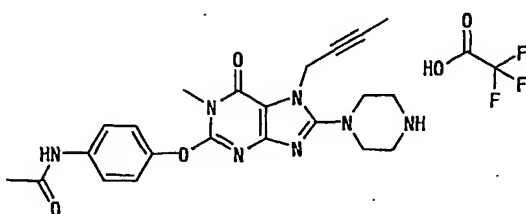
实施例 202.



实施例 197.

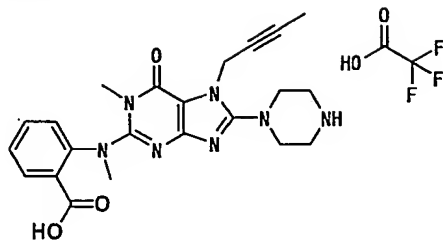


实施例 203.

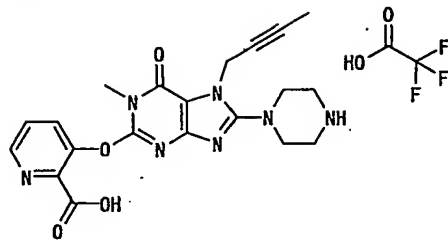


- 243 -

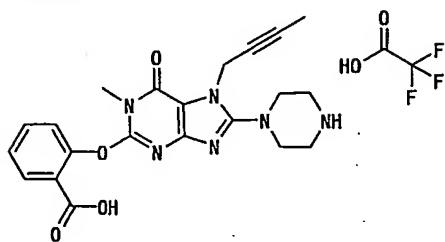
实施例 204.



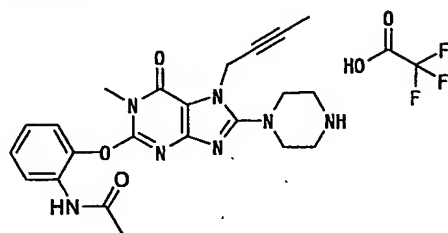
实施例 208.



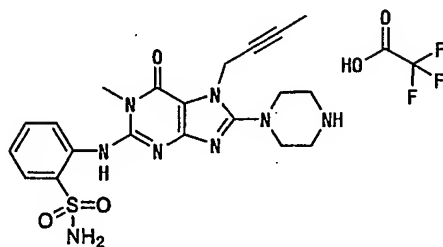
实施例 205.



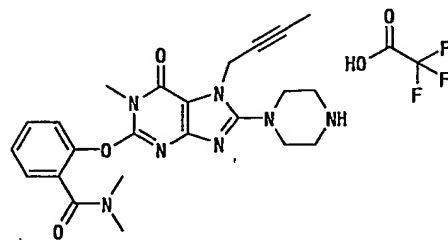
实施例 209.



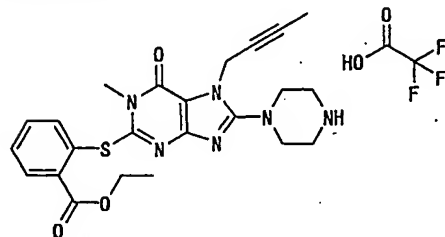
实施例 206.



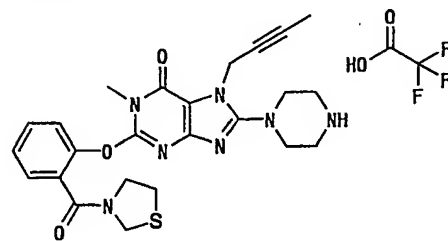
实施例 210.



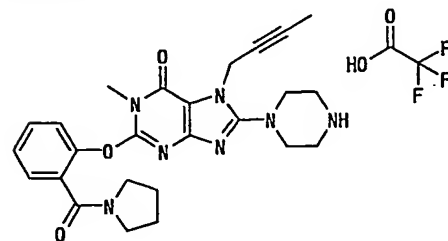
实施例 207.



实施例 211.

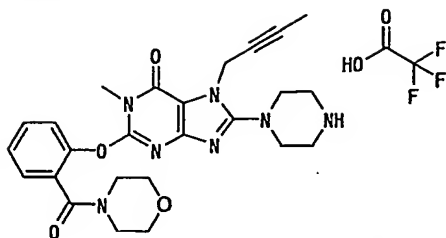


实施例 212.

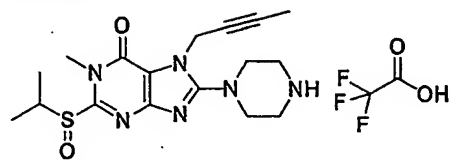


- 244 -

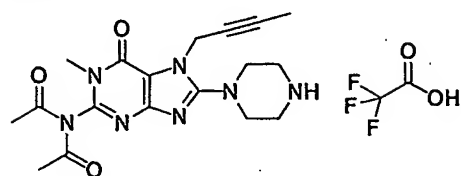
实施例 213.



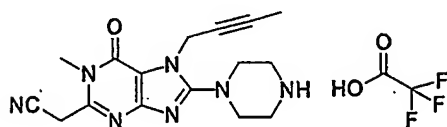
实施例 218.



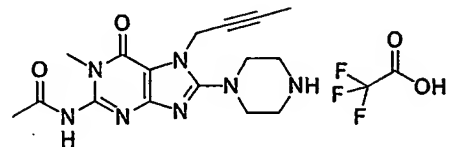
实施例 219.



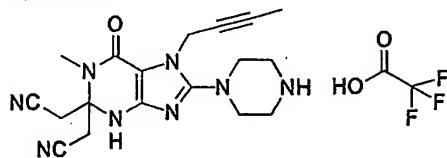
实施例 214.



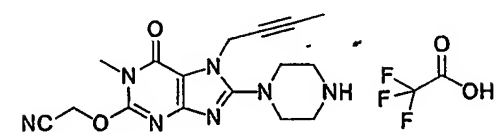
实施例 220.



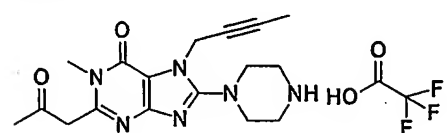
实施例 215.



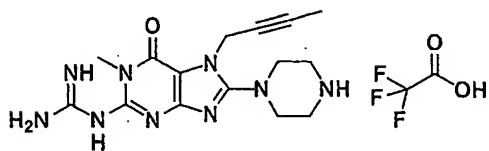
实施例 221.



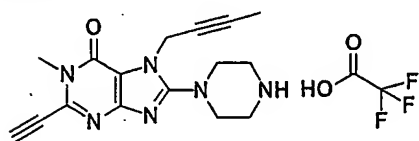
实施例 216.



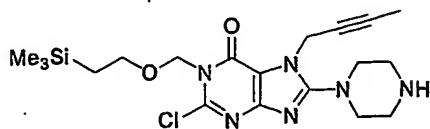
实施例 222.



实施例 217.

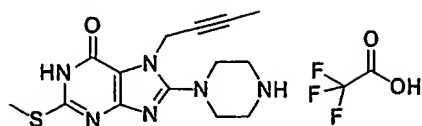


实施例 223. a)

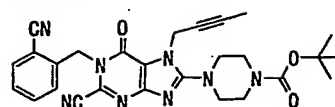


- 245 -

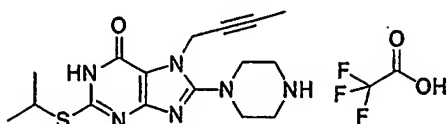
实施例 223. b)



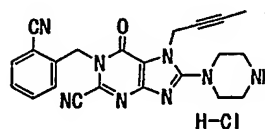
实施例 229. a)



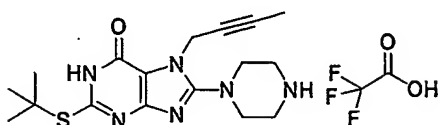
实施例 224.



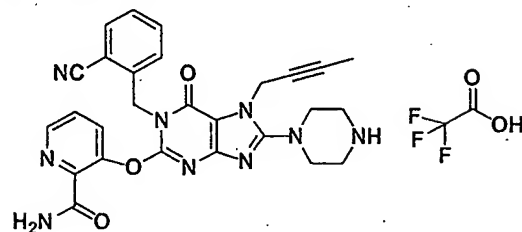
实施例 229. b)



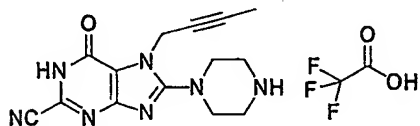
实施例 225.



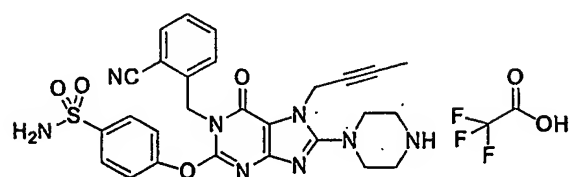
实施例 230.



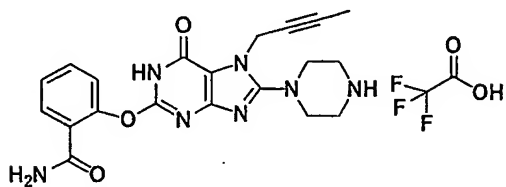
实施例 226.



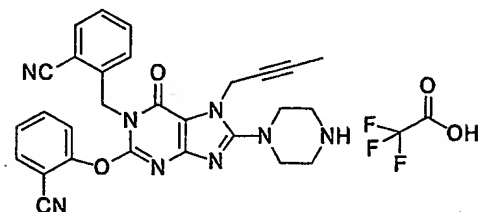
实施例 231.



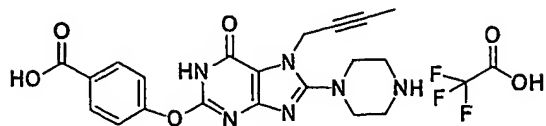
实施例 227.



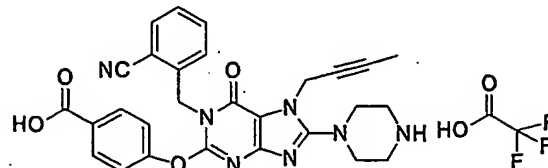
实施例 232.



实施例 228.

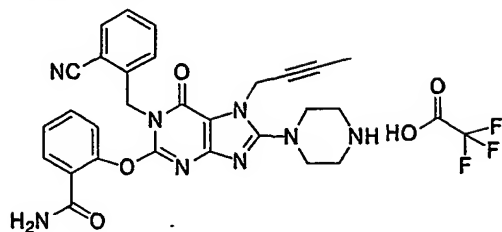


实施例 233.

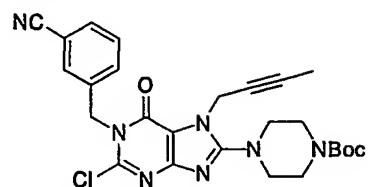


- 246 -

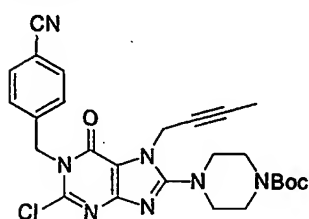
实施例 234.



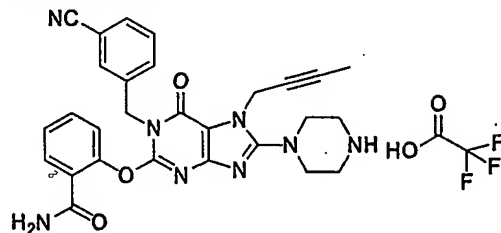
实施例 238. a)



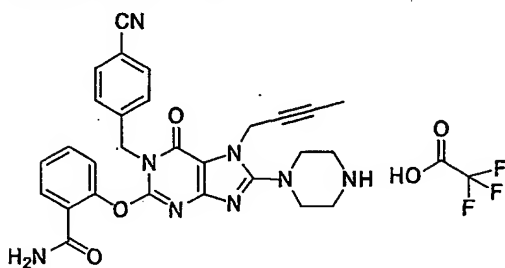
实施例 235. a)



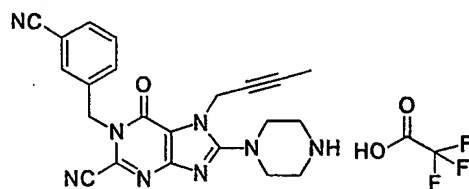
实施例 238. b)



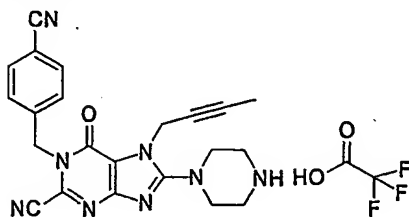
实施例 235. b)



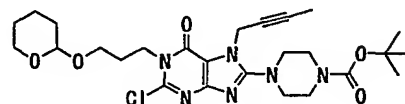
实施例 239.



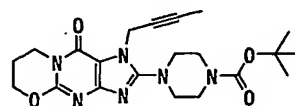
实施例 236.



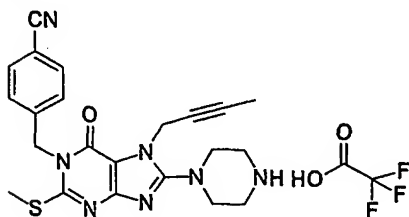
实施例 240. a)



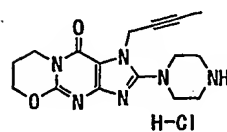
实施例 240. b)



实施例 237.

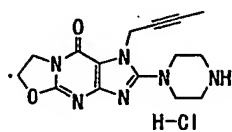


实施例 240. c)

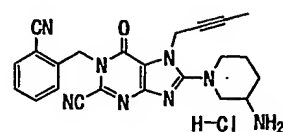


- 247 -

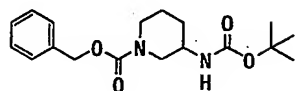
实施例 241.



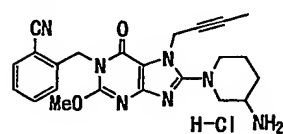
实施例 242. g)



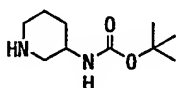
实施例 242. a)



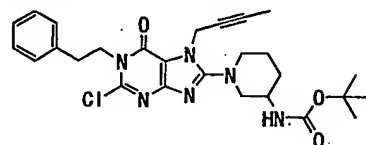
实施例 243.



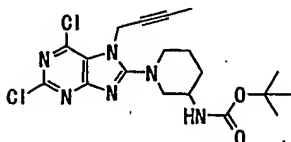
实施例 242. b)



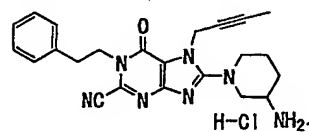
实施例 244. a)



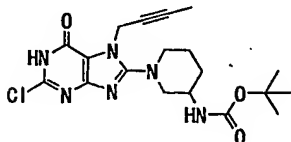
实施例 242. c)



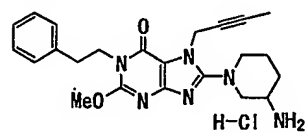
实施例 244. b)



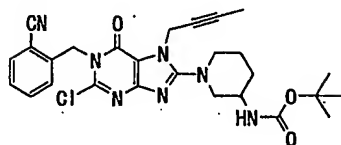
实施例 242. d)



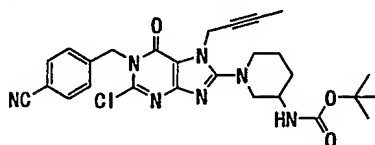
实施例 245.



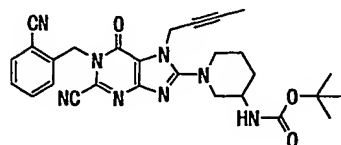
实施例 242. e)



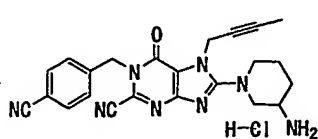
实施例 246. a)



实施例 242. f)

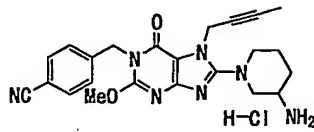


实施例 246. b)

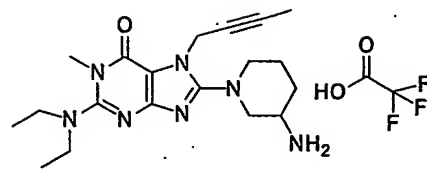


- 248 -

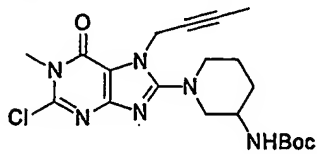
实施例 247.



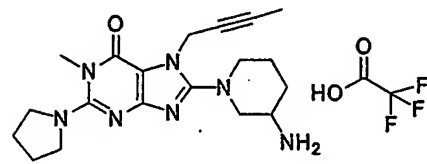
实施例 252.



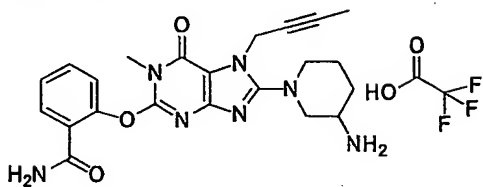
实施例 248. a)



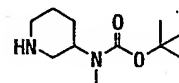
实施例 253.



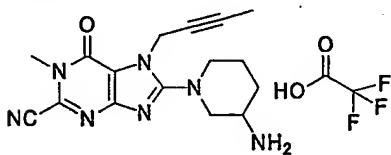
实施例 248. b)



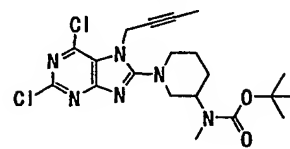
实施例 254. a)



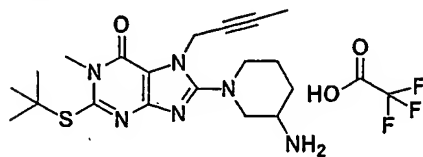
实施例 249.



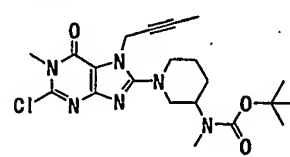
实施例 254. b)



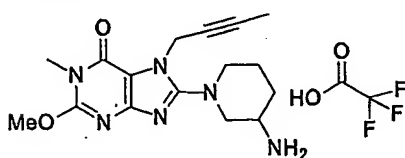
实施例 250.



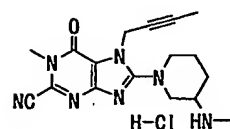
实施例 254. c)



实施例 251.

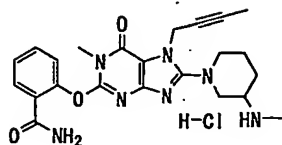


实施例 254. d)



- 249 -

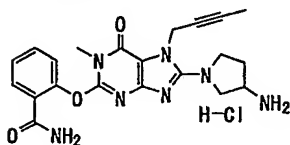
实施例 255.



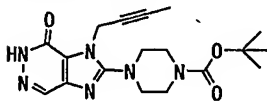
实施例 256.



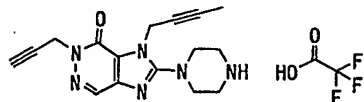
实施例 257.



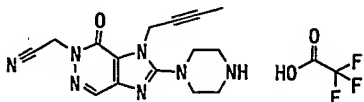
实施例 258. a)



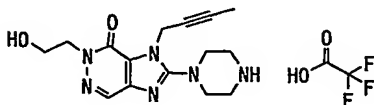
实施例 258. b)



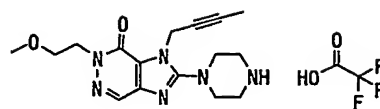
实施例 259.



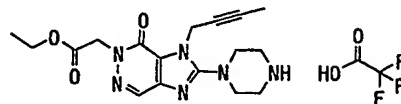
实施例 260.



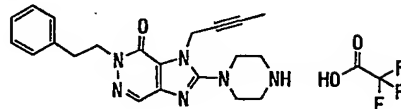
实施例 261.



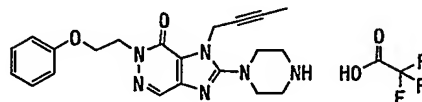
实施例 262.



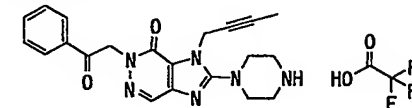
实施例 263.



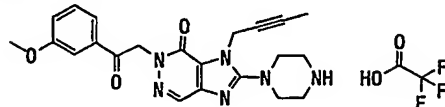
实施例 264.



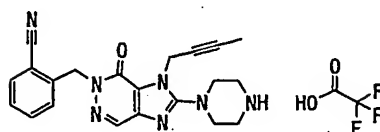
实施例 265.



实施例 266.



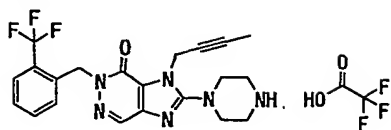
实施例 267.



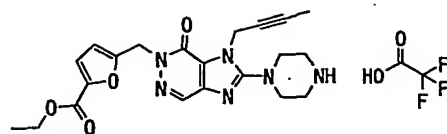


- 250 -

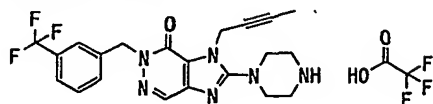
实施例 268.



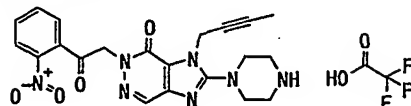
实施例 275.



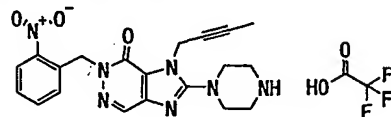
实施例 269.



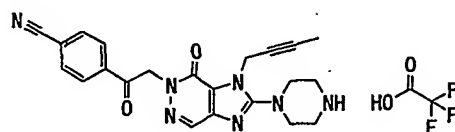
实施例 276.



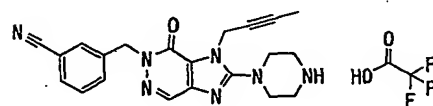
实施例 270.



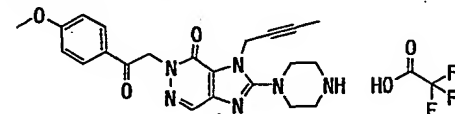
实施例 277.



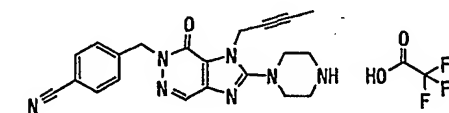
实施例 271.



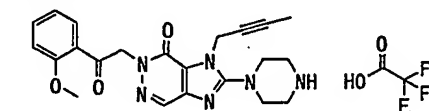
实施例 278.



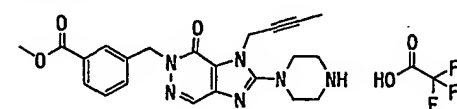
实施例 272.



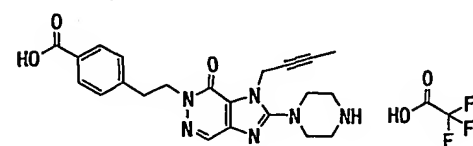
实施例 279.



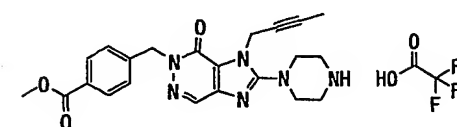
实施例 273.



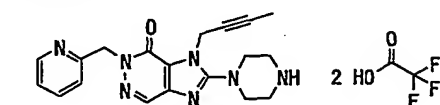
实施例 280.



实施例 274.

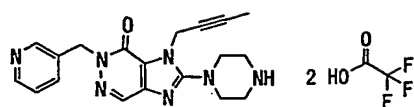


实施例 281.

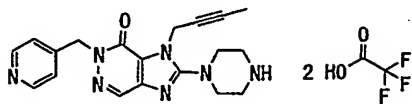


- 251 -

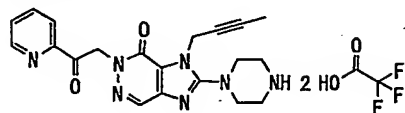
实施例 282.



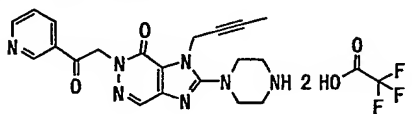
实施例 283.



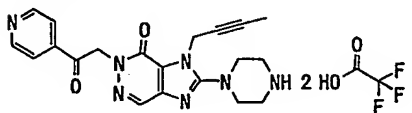
实施例 284.



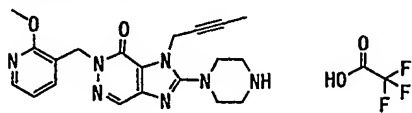
实施例 285.



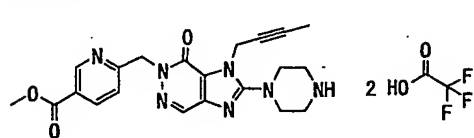
实施例 286.



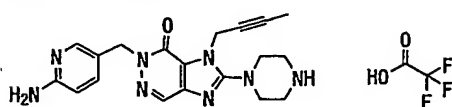
实施例 287.



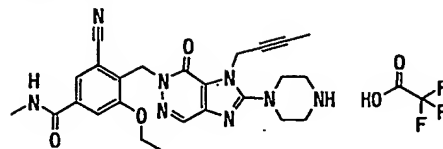
实施例 288.



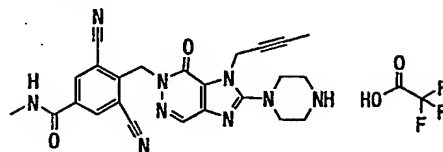
实施例 289.



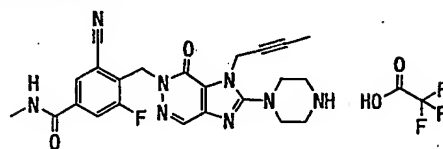
实施例 290.



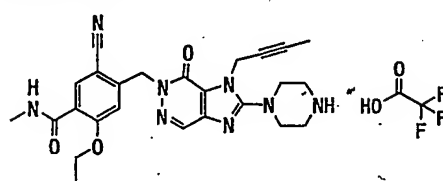
实施例 291.



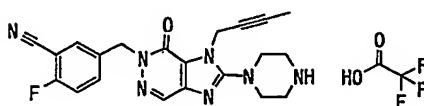
实施例 292.



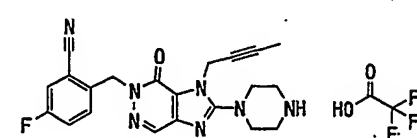
实施例 293.



实施例 294.

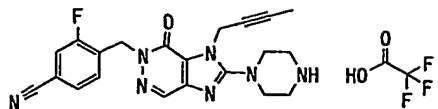


实施例 295.

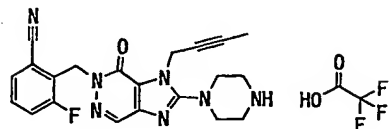


- 252 -

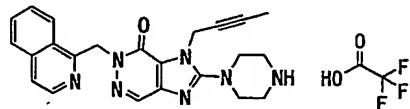
实施例 296.



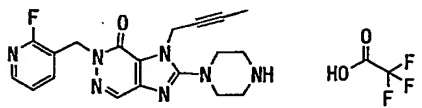
实施例 297.



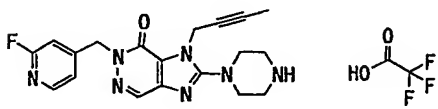
实施例 298.



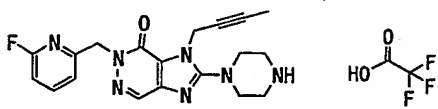
实施例 299.



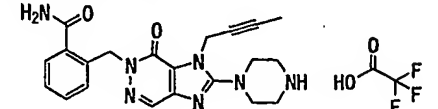
实施例 300.



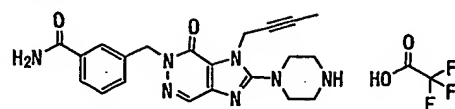
实施例 301.



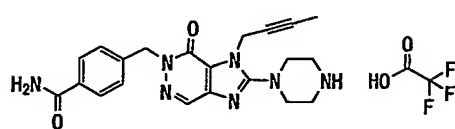
实施例 302.



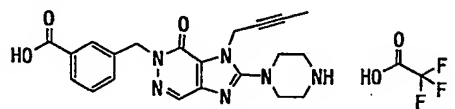
实施例 303.



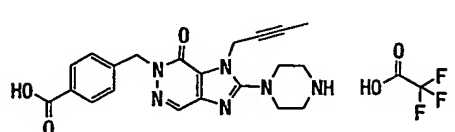
实施例 304.



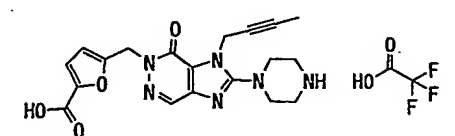
实施例 305.



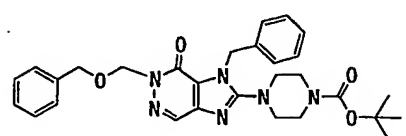
实施例 306.



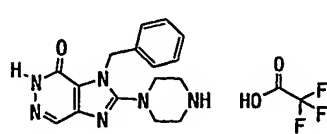
实施例 307.



实施例 308. a)

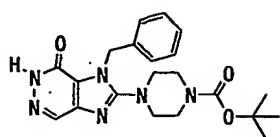


实施例 308. b)

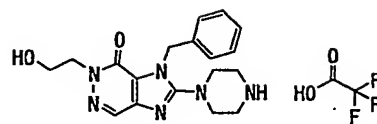


- 253 -

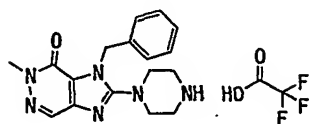
实施例 309: a)



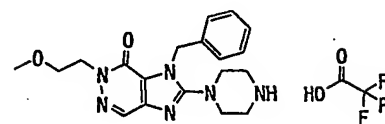
实施例 315.



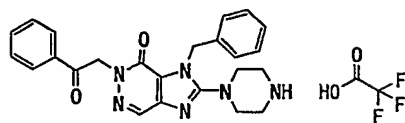
实施例 309: b)



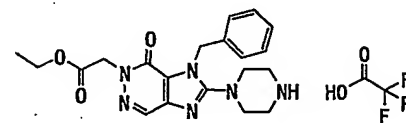
实施例 316.



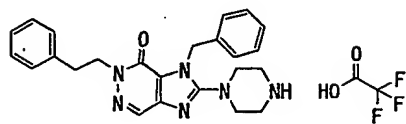
实施例 310.



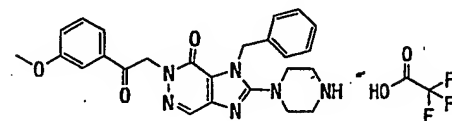
实施例 317.



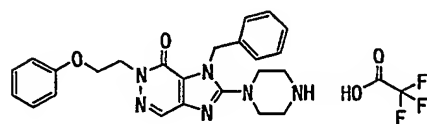
实施例 311.



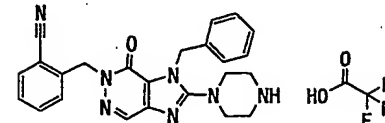
实施例 318.



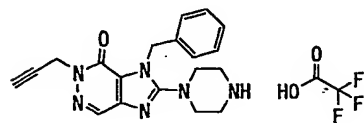
实施例 312.



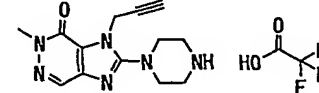
实施例 319.



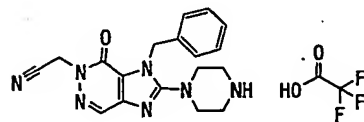
实施例 313.



实施例 320.

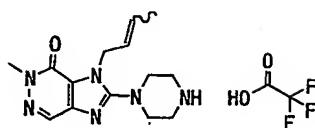


实施例 314.

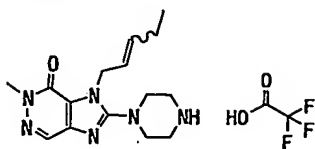


- 254 -

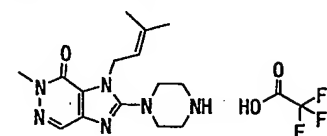
## 实施例 3 2 1.



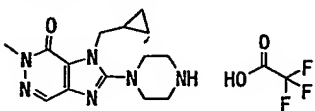
## 实施例 3 2 2.



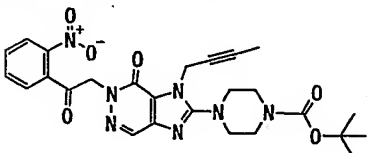
## 实施例 3 2 3.



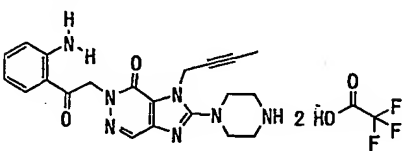
## 实施例 3 2 4.



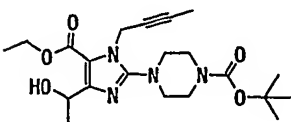
## 实施例 3 2 5. a)



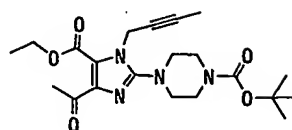
## 实施例 3 2 5. b)



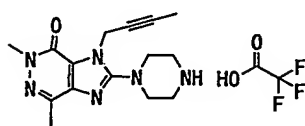
## 实施例 3 2 6. a)



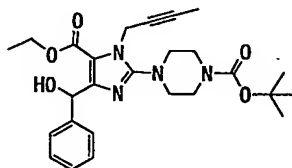
## 实施例 3 2 6. b)



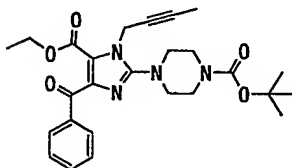
## 实施例 3 2 6. c)



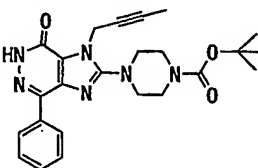
## 实施例 3 2 7. a)



## 实施例 3 2 7. b)



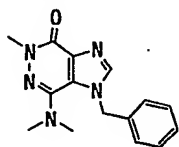
## 实施例 3 2 7. c)



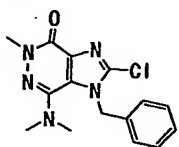


- 256 -

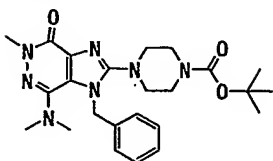
实施例 334. b)



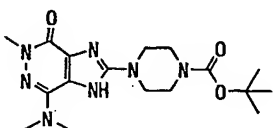
实施例 334. c)



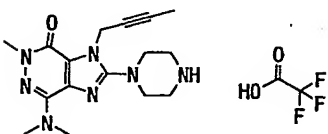
实施例 334. d)



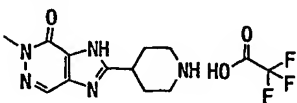
实施例 334. e)



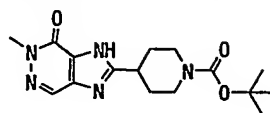
实施例 334. f)



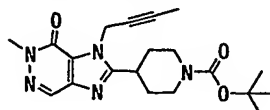
实施例 335. a)



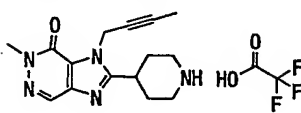
实施例 335. b)



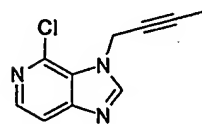
实施例 335. c)



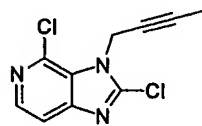
实施例 335. d)



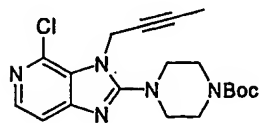
实施例 336. a)



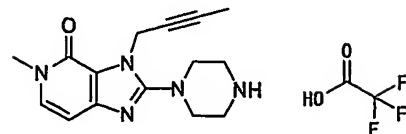
实施例 336. b)



实施例 336. c)

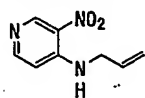


实施例 336. d)

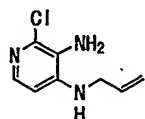


- 257 -

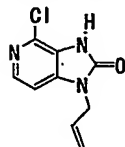
实施例 337. a)



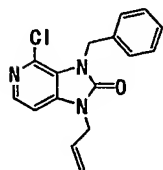
实施例 337. b)



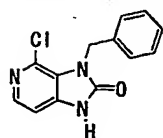
实施例 337. c)



实施例 337. d)



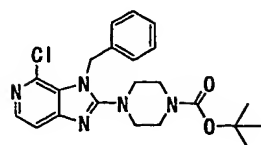
实施例 337. e)



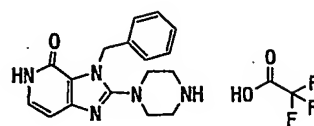
实施例 337. f)



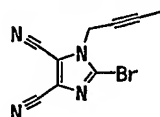
实施例 337. g)



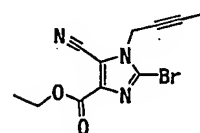
实施例 337. h)



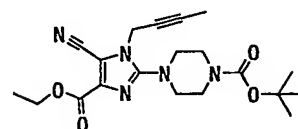
实施例 338. a)



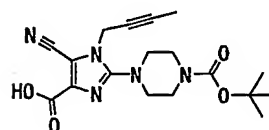
实施例 338. b)



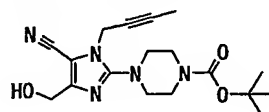
实施例 338. c)



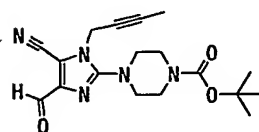
实施例 338. d)



实施例 338. e)



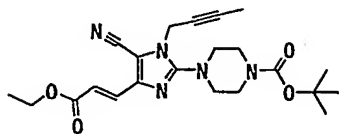
实施例 338. f)



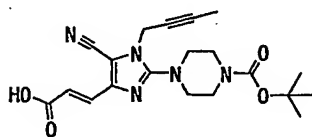


- 258 -

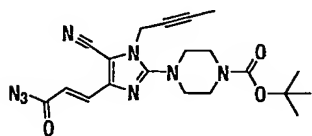
实施例 338. g)



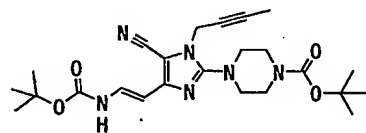
实施例 338. h)



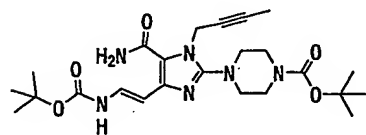
实施例 338. i)



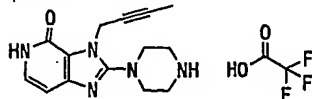
实施例 338. j)



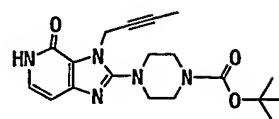
实施例 338. k)



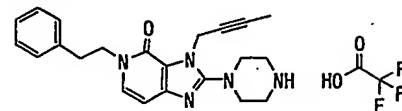
实施例 338. l)



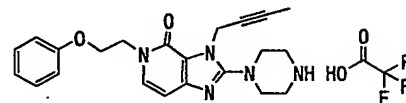
实施例 339. a)



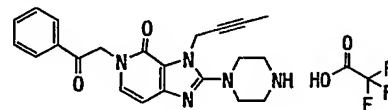
实施例 339. b)



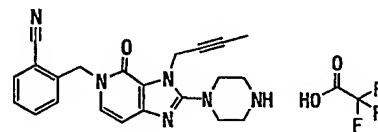
实施例 340.



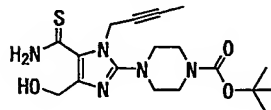
实施例 341.



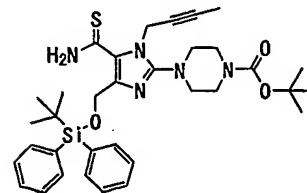
实施例 342.



实施例 343. a)

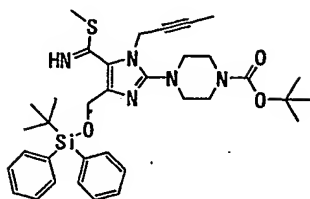


实施例 343. b)

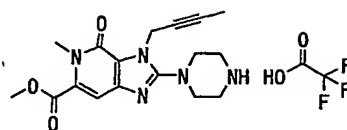


- 259 -

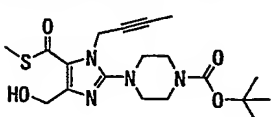
实施例 343. c)



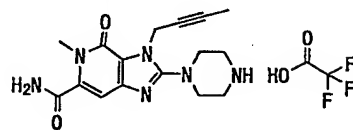
实施例 344.



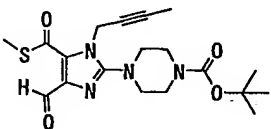
实施例 343. d)



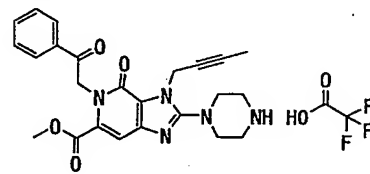
实施例 345.



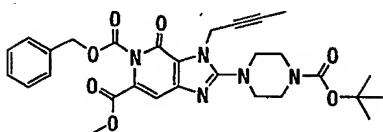
实施例 343. e)



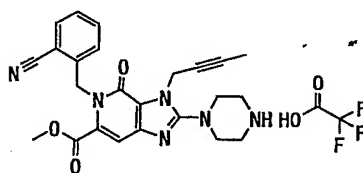
实施例 346.



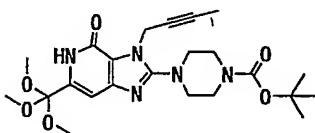
实施例 343. f)



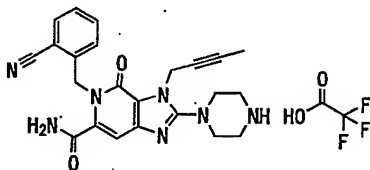
实施例 347.



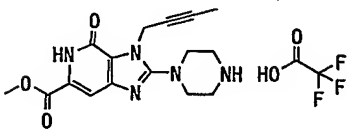
实施例 343. g)



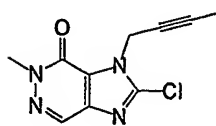
实施例 348.



实施例 343. h)

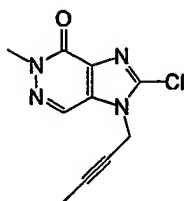


实施例 349. a) -1

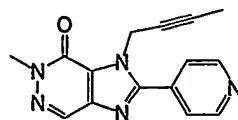


- 260 -

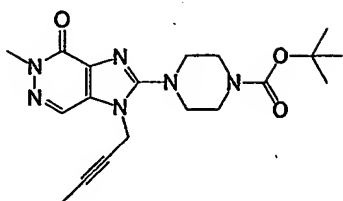
实施例 349. a) - 2



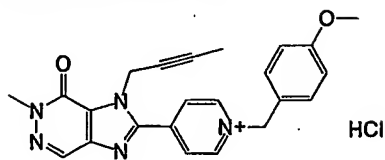
实施例 352. b)



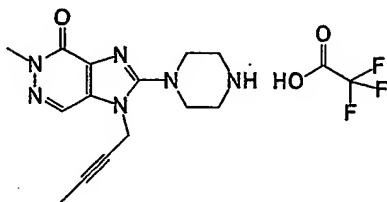
实施例 349. b)



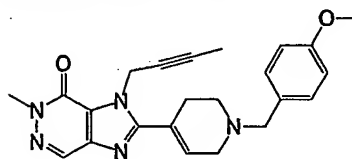
实施例 352. c)



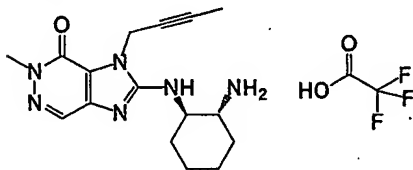
实施例 349. c)



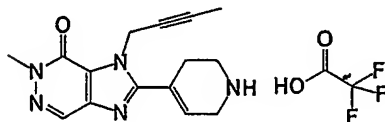
实施例 352. d)



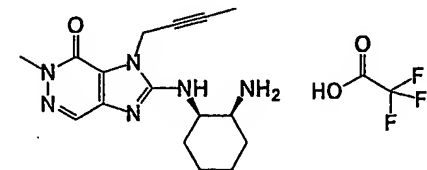
实施例 350.



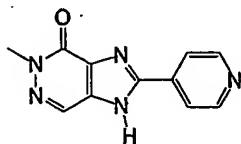
实施例 352. e)



实施例 351.

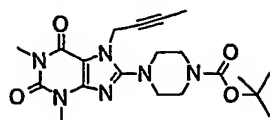


实施例 352. a)

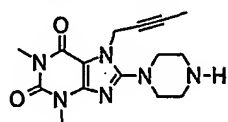


- 261 -

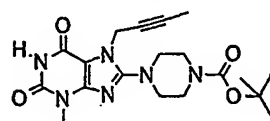
实施例 353. a)



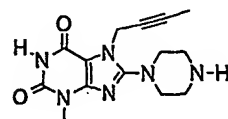
实施例 353. b)



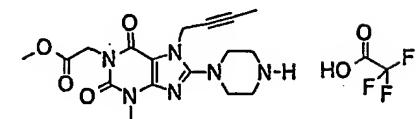
实施例 354. a)



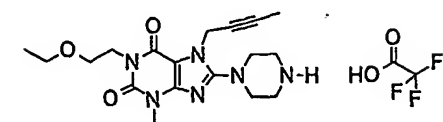
实施例 354. b)



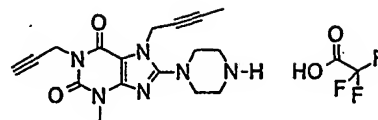
实施例 355.



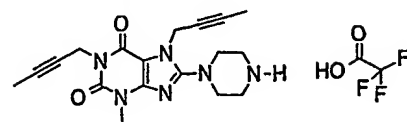
实施例 356.



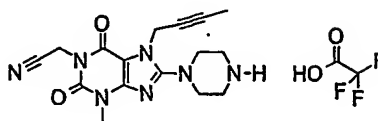
实施例 357.



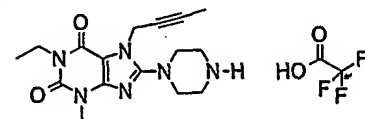
实施例 358.



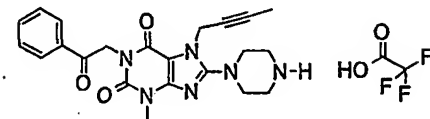
实施例 359.



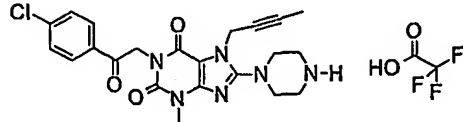
实施例 360.



实施例 361.

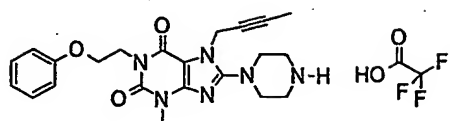


实施例 362.

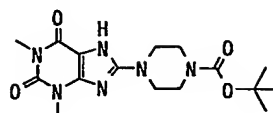


- 262 -

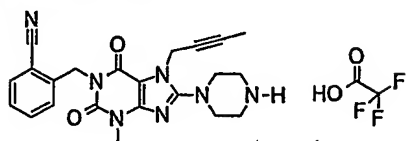
实施例 363.



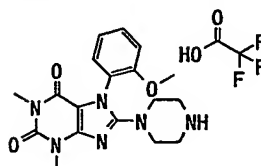
实施例 369. a)



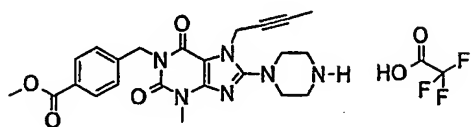
实施例 364.



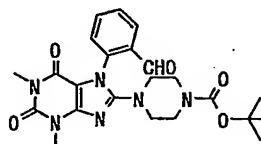
实施例 369. b)



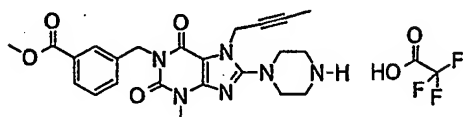
实施例 365.



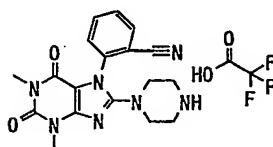
实施例 370. a)



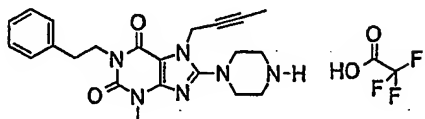
实施例 366.



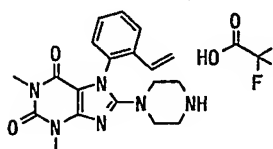
实施例 370. b)



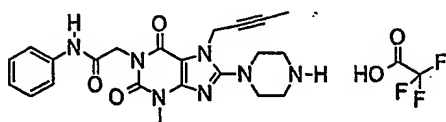
实施例 367.



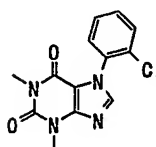
实施例 371.



实施例 368.

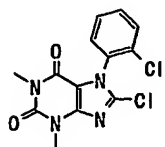


实施例 372. a)

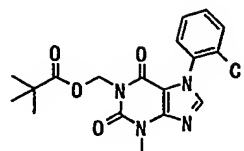


- 263 -

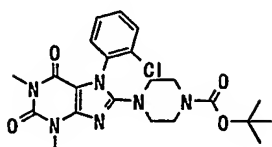
实施例 372. b)



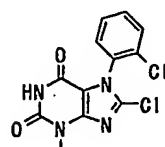
实施例 373. d)



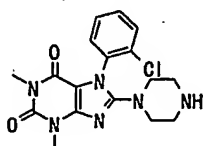
实施例 372. c)



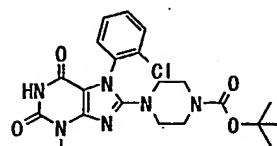
实施例 373. e)



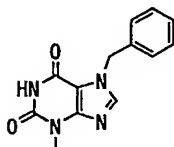
实施例 372. d)



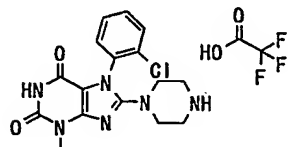
实施例 373. f)



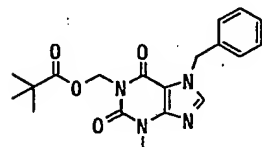
实施例 373. a)



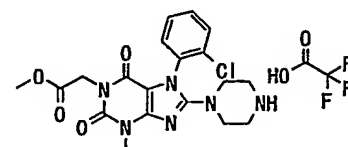
实施例 373. g)



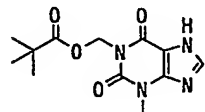
实施例 373. b)



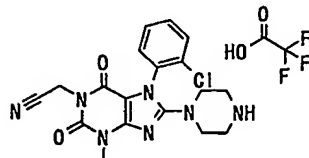
实施例 374.



实施例 373. c)

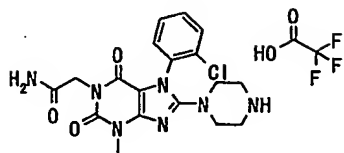


实施例 375.

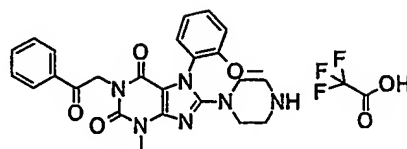


- 264 -

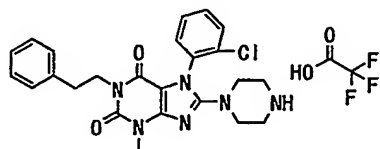
实施例 376.



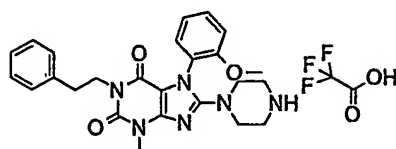
实施例 382.



实施例 377.



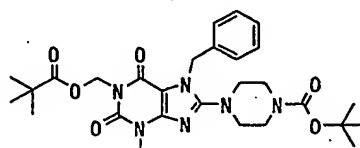
实施例 383.



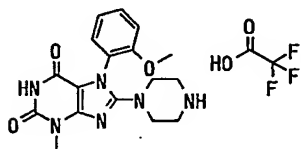
实施例 378.



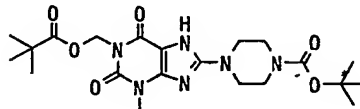
实施例 384. a)



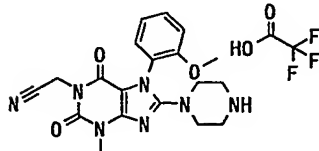
实施例 379.



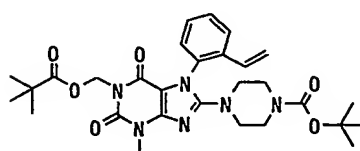
实施例 384. b)



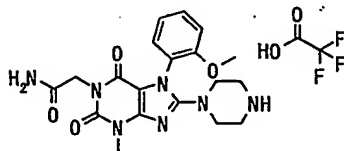
实施例 380.



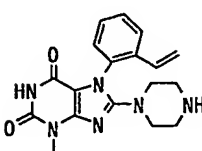
实施例 384. c)



实施例 381.

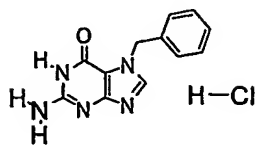


实施例 384. d)

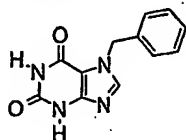


- 265 -

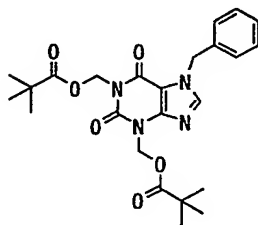
実施例 385. a)



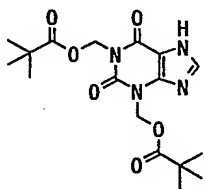
実施例 385. b)



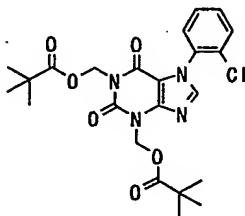
実施例 385. c)



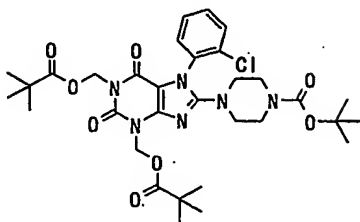
実施例 385. d)



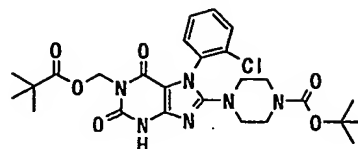
実施例 385. e)



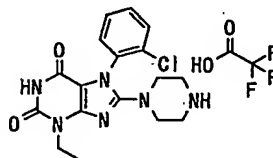
実施例 385. f)



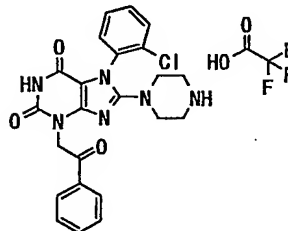
実施例 385. g)



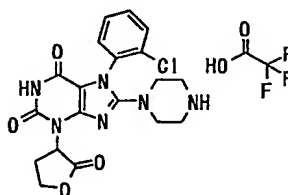
実施例 385. h)



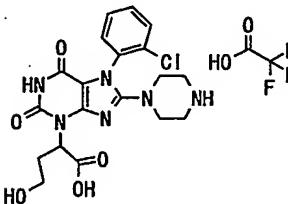
実施例 386.



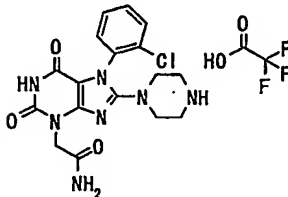
実施例 387.



実施例 388.



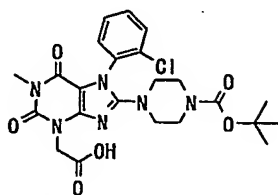
実施例 389.



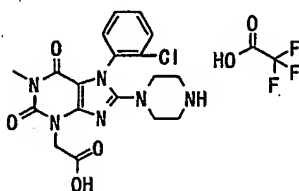


- 266 -

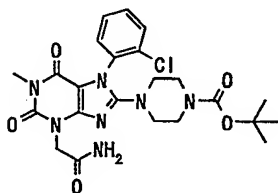
实施例 390. a)



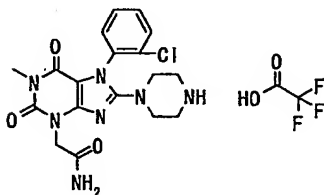
实施例 390. b)



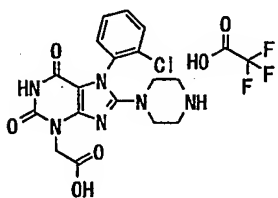
实施例 391. a)



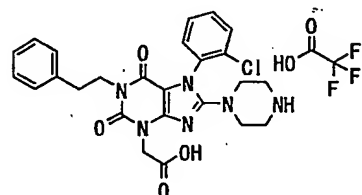
实施例 391. b)



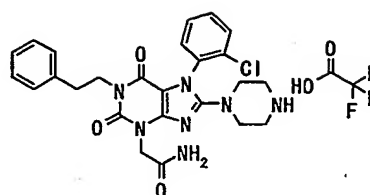
实施例 392.



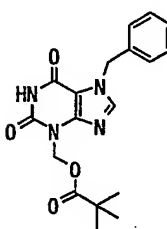
实施例 393.



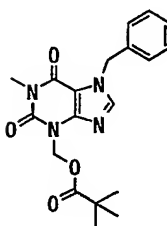
实施例 394.



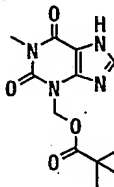
实施例 395. a)



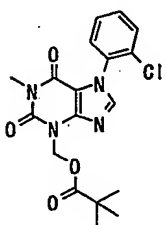
实施例 395. b)



实施例 395. c)

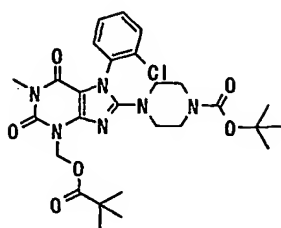


实施例 395. d)

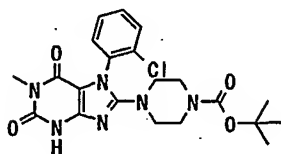


- 267 -

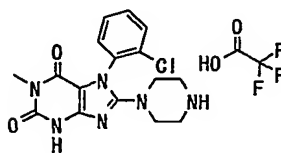
実施例 395. e)



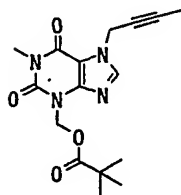
実施例 395. f)



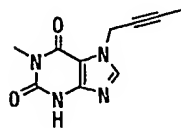
実施例 395. g)



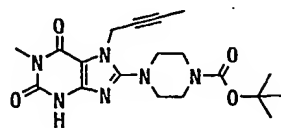
実施例 396. a)



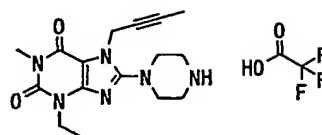
実施例 396. b)



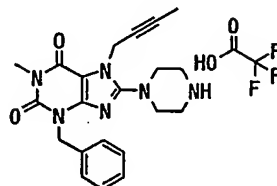
実施例 396. c)



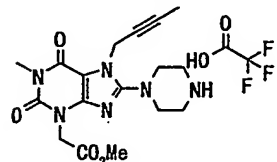
実施例 396. d)



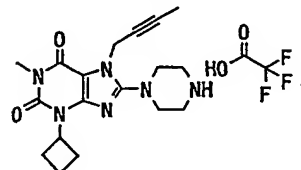
実施例 397.



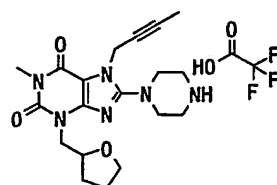
実施例 398.



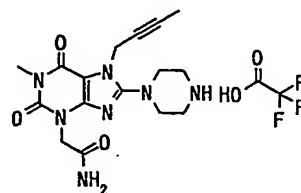
実施例 399.



実施例 400.

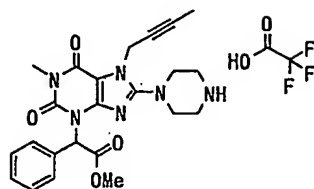


実施例 401.

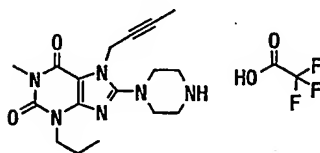


- 268 -

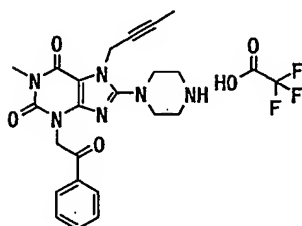
实施例 402.



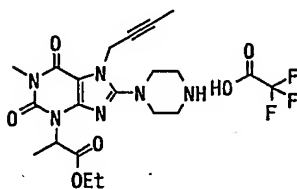
实施例 403.



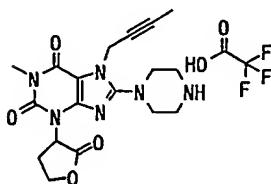
实施例 404.



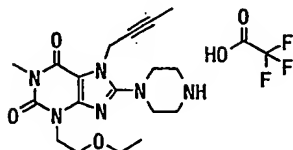
实施例 405.



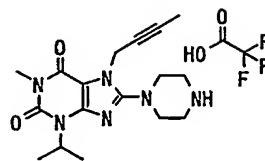
实施例 406.



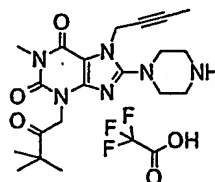
实施例 407.



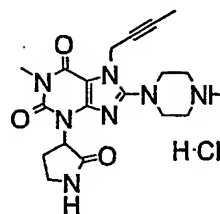
实施例 408.



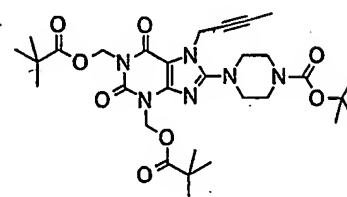
实施例 409.



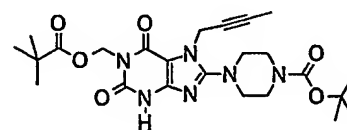
实施例 410.



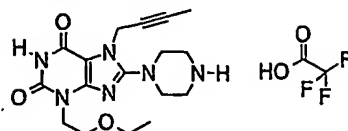
实施例 411. a)



实施例 411. b)



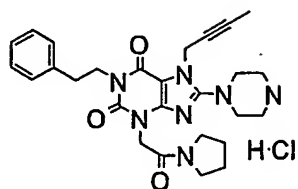
实施例 411. c)



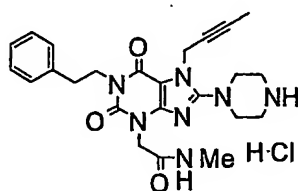


- 270 -

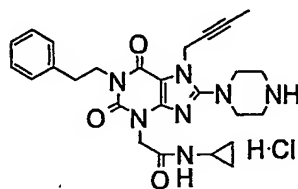
实施例 418.



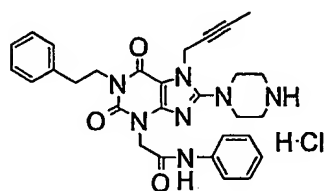
实施例 419.



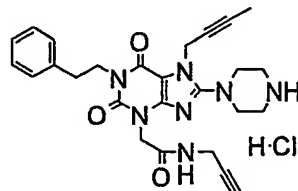
实施例 420.



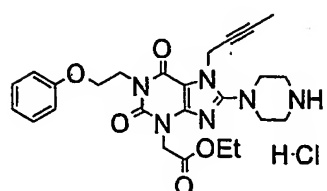
实施例 421.



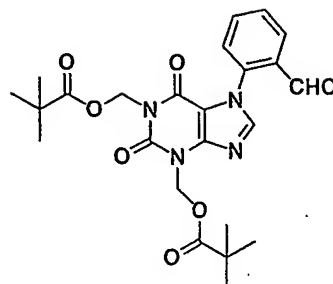
实施例 422.



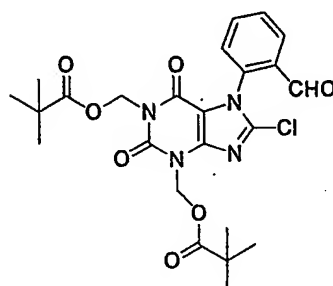
实施例 423.



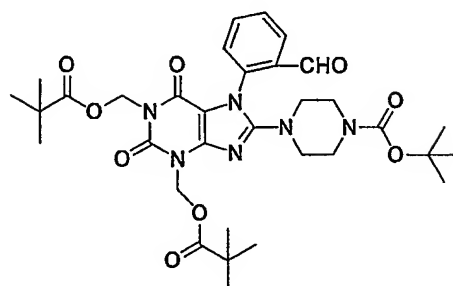
实施例 424. a)



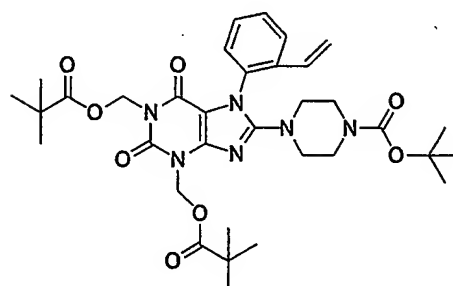
实施例 424. b)



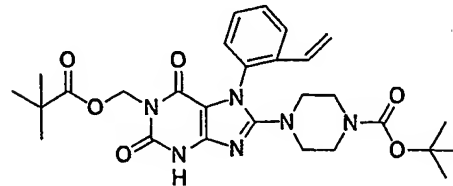
实施例 424. c)



实施例 424. d)

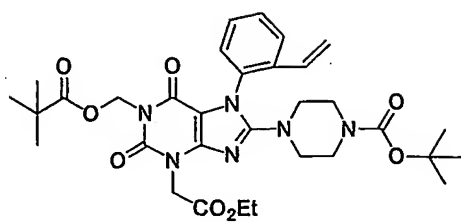


实施例 424. e)

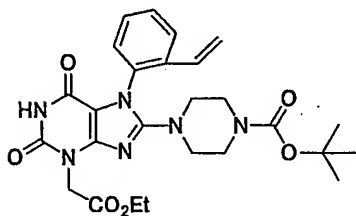


- 271 -

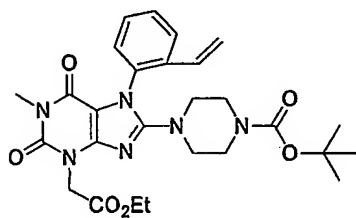
## 实施例 424. f)



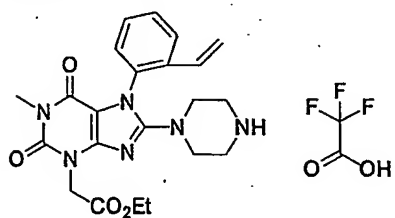
## 实施例 424. g)



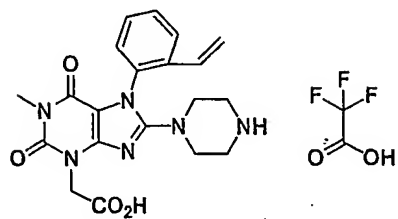
## 实施例 424. h)



## 实施例 424. i)



## 实施例 425.



- 272 -

[試験例 1]一般式 (I) で表される化合物の DPP IV 阻害作用の測定

反応用緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA) にブタ腎臓より得られた DPP IV を 10 mU/mL になるよう溶解し、これを 110  $\mu$ L 添加した。さらに薬物を 15  $\mu$ L 添加した後、室温で 20 分間インキュベーションし、2 mM に溶解した Gly-Pro-p-nitroanilide を 25  $\mu$ L (最終濃度 0.33 mM) 加えて、酵素反応を開始した。反応時間は 20 分とし、1 N リン酸溶液 25  $\mu$ L 加え、反応を停止した。この 405 nm における吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求め  $IC_{50}$  を算出した。

10 [表 1]

- 273 -

実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)	実施例番号	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例1	287	実施例4	211
実施例7	401	実施例9	141
実施例12	183	実施例13	125
実施例16	272	実施例20	152
実施例22	17	実施例29	310
実施例53	46.9	実施例64	126
実施例73	33.4	実施例76	86.5
実施例79	35.7	実施例82	161
実施例83	27.4	実施例86	4.08
実施例88	2.89	実施例98	9.69
実施例109	1480	実施例115	185
実施例119	154	実施例120	116
実施例122	15.3	実施例129	115
実施例142	68.5	実施例146	81.7
実施例159	37.7	実施例229	8.97
実施例230	0.890	実施例234	1.74
実施例235	1.44	実施例238	1.19
実施例243	2.15	実施例248	6.40
実施例266	1.15	実施例267	7.22
実施例297	6.22	実施例311	77.5
実施例341	7.32	実施例353	283
実施例354	285	実施例355	147
実施例357	323	実施例358	357
実施例359	353	実施例361	0.654
実施例364	9.48	実施例367	4.56
実施例377	8.77	実施例378	9.52
実施例382	6.97	実施例383	7.18
実施例393	1.2	実施例394	2.16
実施例396	197	実施例398	237
実施例400	183	実施例402	354
実施例403	266	実施例404	276
実施例405	359	実施例407	275
実施例408	340	実施例409	222
実施例410	64.9	実施例413	1.95
実施例415	1.81	実施例416	4.02
実施例417	0.864	実施例418	1.14
実施例419	1.55	実施例420	1.70
実施例421	3.37	実施例422	0.472



- 274 -

[試験例 2]DPP IV欠損ラットのGLP-1濃度に対するメトフォルミン、ブフォルミン、  
フェンフォルミンの影響

動物：DPP IVを欠損した雄性Fisherラット（日本チャールス・リバー  
5 より購入）

方法：

[被検化合物の調製及び投与]

表2に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、  
5 mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルロース  
10 溶液とし、5 mL/kgの容量で経口投与した。

[採血およびGLP-1の測定]

被検化合物または0.5%メチルセルロース溶液の投与直前および投与1、3  
および5時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。  
血液250  $\mu$ Lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移  
15 す。遠心分離（10000 g、2分、4℃）して得られた上清中のGLP-1を  
Active GLP-1 ELISAキット（Linco）を用いて測定した。

結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、ダンネット試験（Dunnett's test）で比  
較検定して表2に示した。

20 [表2]

- 275 -

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-1濃度(% of Pre)			
		0	1	3	5
媒体対照		100±0.0	87.2±4.8	100.4±7.8	110.6±6.8
メトホルミン	30	100±0.0	99.9±3.7	106.6±5.0	116.3±2.7
メトホルミン	100	100±0.0	111.6±7.9	116.3±8.2	150.6±7.2
メトホルミン	300	100±0.0	140.0±11.5	199.3±32.4	227.1±35.5*
ブフォルミン	30	100±0.0	118.7±9.3	122.7±7.1	114.6±4.4
ブフォルミン	100	100±0.0	163.6±19.6*	171.2±9.1	195.8±36.6*
フェンフォルミン	30	100±0.0	125.3±10.7	120.0±7.2	126.7±10.7
フェンフォルミン	100	100±0.0	316.9±26.4***	330.7±112.4*	236.5±20.5*

\*: P &lt; 0.05 vs 媒体対照群

\*\*\*: P &lt; 0.001 vs 媒体対照群

- メトホルミン 300 mg/kg 投与群において、DPP IV 欠損ラット血漿中の活性型 GLP-1 濃度は投与 5 時間後に明確に上昇した。また、ブフォルミン 100 mg/kg 投与群において、DPP IV 欠損ラット血漿中の活性型 GLP-1 濃度は投与 1 及び 5 時間後に明確に上昇した。さらに、フェンフォルミン 100 mg/kg 投与群において、DPP IV 欠損ラット血漿中の活性型 GLP-1 濃度は投与 1、3、5 時間後に明確に上昇した。

### [試験例 3]

- 10 正常ラットの GLP-1 濃度に対するメトホルミン、DPP IV 阻害剤 (バリニピロリジド (Vali-Pyr)) ならびにメトホルミンおよび DPP IV 阻害剤の併用による影響

動物: DPP IV を保持する正常雄性 Fisher ラット (日本クレアより購入)

方法:

- 15 [被検化合物の調製及び投与]

表 3 に示した用量で、被検化合物を 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁し、5 mL/kg の容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5% メチルセルロース溶液とし、5 mL/kg の容量で経口投与した。

[採血および GLP-1 の測定]

- 276 -

被検化合物または0.5%メチルセルロース溶液の投与直前および投与1、3  
 および5時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。  
 血液250 $\mu$ Lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移  
 す。遠心分離(10000g、2分、4℃)して得られた上清中のGLP-1を  
 5 Active GLP-1 ELISAキット(Linco)を用いて測定した。  
 結果:

結果は、平均値 $\pm$ 標準誤差で表わし、ダンネット試験(Dunnett's test)で比  
 較検定して表3に示した。

[表3]

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-1濃度(% of Pre)			
		0	1	3	5
媒体対照		100 $\pm$ 0.0	112 $\pm$ 15	125 $\pm$ 21	84 $\pm$ 10
メトホルミン	300	100 $\pm$ 0.0	117 $\pm$ 9	149 $\pm$ 24	94 $\pm$ 10
Val-Pyr	30	100 $\pm$ 0.0	127 $\pm$ 6	136 $\pm$ 20	91 $\pm$ 2
メトホルミン + Val-Pyr	300 + 30	100 $\pm$ 0.0	162 $\pm$ 8***	215 $\pm$ 19*	177 $\pm$ 15***

\*: P < 0.05 vs 媒体対照群

10 \*\*\*: P < 0.001 vs 媒体対照群

メトホルミンあるいはDPP IV阻害剤をそれぞれ単独で投与しても活性型  
 GLP-1濃度の増加は確認できなかったが、メトホルミンとDPP IV阻害  
 剤を同時投与した群において、活性型GLP-1濃度は投与1、3および5時間  
 後に明確に上昇した。この結果は、メトホルミンがGLP-1の分泌促進をも  
 15 たらし、その分解をDPP IV阻害剤が抑制することで、活性型GLP-1濃度  
 が増加したことを示唆している。

#### [試験例4]

正常ラットのGLP-1濃度に対するメトホルミン、DPP IV阻害剤(実施  
 例82、実施例119、実施例120、実施例122、実施例229、実施例2

- 277 -

# 67) ならびにメトフォルミンおよびDPP IV阻害剤の併用による影響

動物：DPP IVを保持する正常雄性Fisherラット（日本クレアより購入）

方法：

## 5 [被検化合物の調製及び投与]

表4～表6に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、5mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルロース溶液を、5mL/kgの容量で経口投与した。

[採血およびGLP-1の測定]

- 10 被検化合物または0.5%メチルセルロース溶液の投与直前および投与3時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液250μLをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（10000g、2分、4℃）して得られた上清中のGLP-1をActive GLP-1 ELISAキット（Linco）を用いて測定した。

## 15 結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、ダンネット試験（Dunnett's test）で比較検定して表4～表6に示した。

[表4]

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与3時間後のGLP-1濃度 (% of Pre)
媒体対照		98.8±2.9
実施例119	10	98.9±2.2
実施例122	10	108.2±6.6
メトフォルミン	300	118.1±7.5
メトフォルミン+実施例119	300+10	162.5±7.4***
メトフォルミン+実施例122	300+10	168.1±13.1***

\*\*\*: P < 0.001 vs 媒体対照群

## 20 [表5]

- 278 -

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与3時間後のGLP-1濃度 (% of Pre)
媒体対照		97.5±2.9
実施例229	10	102.5±1.7
実施例120	10	104.8±2.9
メトホルミン	300	108.6±2.2
メトホルミン + 実施例229	300 + 10	153.7±13.4***
メトホルミン + 実施例120	300 + 10	166.4±16.5***

\*\*\*:  $P < 0.001$  vs 媒体対照群

[表 6]

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与3時間後のGLP-1濃度 (% of Pre)
媒体対照		96.7±2.6
実施例82	20	97.3±2.1
実施例267	10	110.0±9.0
メトホルミン	300	112.5±2.4
メトホルミン + 実施例82	300 + 20	180.8±23.1***
メトホルミン + 実施例267	300 + 10	186.2±26.2***

\*\*\*:  $P < 0.01$  vs 媒体対照群

- メトホルミンあるいはDPP IV阻害剤をそれぞれ単独で投与しても活性型 GLP-1 濃度の増加は確認できなかったが、メトホルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群において、活性型GLP-1濃度は投与3時間後に明確に上昇した。この結果は、メトホルミンがGLP-1の分泌促進をもたらし、その分解をDPP IV阻害剤が抑制することで、活性型GLP-1濃度が増加したことを示唆している。

## 10 [試験例 5]

Zucker fa/fa ラットの耐糖能、インスリン濃度、GLP-1濃度、摂餌量及び体重に対するメトホルミン、DPP IV阻害剤（バリニピロリジド（Vali-Pyr））ならびにメトホルミンおよびDPP IV阻害剤の併用による影響

- 動物：2型糖尿病モデル動物である Zucker fa/fa ラット（日本チャールズ・リバーより購入）

方法：

- 279 -

## [被検化合物の調製及び投与]

下表に示した用量で、被検化合物を蒸留水に溶解し、5 mL/kg の容量で経口投与した。媒体対照群は、蒸留水を5 mL/kg の容量で経口投与した。この容量で被検化合物または蒸留水を1日2回（午前10時と午後4時）、14日間

5 経口投与した。連投初日に、耐糖能試験を行なった。その際、被検化合物または蒸留水は、グルコース負荷0.5時間前に投与した。

## [採血方法および血糖、GLP-1の測定]

耐糖能試験の際、被検化合物または蒸留水の投与直前およびグルコース負荷直前と負荷0.5、1、2、3時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刀で傷つけ

10 わずかに出血させる。血液250  $\mu$ Lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（10000 g、2分、4℃）して得られた上清中のGLP-1をActive GLP-1 ELISAキット（Linc o）を用いて測定した。同時に、血液10  $\mu$ Lを採血し、0.6M 過塩素酸溶液140  $\mu$ Lと混合する。遠心分離（3000 g、10分、4℃）して得られた上

15 清を Glucose Test Wako II（Wako 純薬）を用いて測定した。グルコース負荷後3時間のポイントは、血糖のみを測定した。

## [摂餌量および体重の測定]

14日間の連投後、午後4時に摂餌量及び体重を測定した。各実験群の14日間の累積摂餌量と体重増加を求めた。

## 20 結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、ダンネット試験（Dunnett's test）で比較検定して表7～表10に示した。

## [表7]

- 280 -

被検化合物 用量(mg/kg)	グルコース経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-1濃度(% of Pre)				
	-0.5	0	0.5	1	2
媒体対照	100.0±0.0	101.4±0.8	130.5±11.2	108.2±2.1	101.5±2.0
メトホルミン(300)	100.0±0.0	105.6±1.7	135.4±7.6	126.0±8.9	118.4±6.5
Val-Pyr (30)	100.0±0.0	119.5±3.6	217.6±24.6*	197.5±20.4*	128.3±5.4
メトホルミン(300) + Val-Pyr (30)	100.0±0.0	196.5±11.1***	345.7±40.7***	262.4±37.0***	272.6±21.2***

\*: P &lt; 0.05, \*\*\*: P &lt; 0.001 vs 媒体対照群

[表 8]

被検化合物 用量(mg/kg)	グルコース経口投与後の各時間(hr)における血糖値(mg/dl)					
	-0.5	0	0.5	1	2	3
媒体対照	101.4±3.4	115.7±3.1	199.9±14.5	226.9±14.9	186.6±8.1	120.9±5.4
メトホルミン(300)	108.9±5.6	117.4±5.5	160.6±9.7*	177.5±10.6*	159.8±8.6*	122.4±3.7
Val-Pyr (30)	102.6±3.0	110.5±3.3	166.0±9.9	167.1±7.0***	139.3±3.3***	115.1±3.0
メトホルミン(300) + Val-Pyr (30)	99.0±4.6	103.2±3.9	119.1±6.6***	125.2±7.2***	114.6±4.5***	104.1±4.2***

\*: P &lt; 0.05, \*\*\*: P &lt; 0.001 vs 媒体対照群

[表 9]

被検化合物 用量(mg/kg)	グルコース経口投与後の各時間(hr)におけるインスリン濃度 (ng/ml)				
	-0.5	0	0.5	1	2
媒体対照	9.8±1.1	11.9±1.3	22.6±2.0	16.2±1.0	13.2±0.9
メトホルミン(300)	11.9±1.1	14.0±1.1	22.9±2.5	21.2±2.3	16.9±1.6
Val-Pyr (30)	8.8±1.1	13.1±1.2	32.4±3.2*	27.7±5.0*	14.4±2.6
メトホルミン(300) + Val-Pyr (30)	9.3±1.3	14.9±1.4	24.3±3.1	19.0±2.7	15.0±2.9

5 \*: P &lt; 0.05 vs 媒体対照群

[表 10]

被検化合物	用量(mg/kg)	14日間の累積摂餌量 (g)	14日間の体重増加 (g)
媒体対照		484.2±15.0	68.2±4.1
メトホルミン	300	495.1±8.9	64.5±3.5
Val-Pyr	30	491.8±11.1	60.9±4.4
メトホルミン + Val-Pyr	300 + 30	418.4±14.0*	39.2±6.1***

\*: P &lt; 0.05, \*\*\*: P &lt; 0.001 vs 媒体対照群

- 281 -

耐糖能試験において、DPP IV阻害剤投与群は有意な活性型GLP-1レベルの増加をもたらしたが、メトフォルミン投与群では、確認できなかった。しかし、メトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群において、活性型GLP-1濃度の相乗的な増加が確認された。この結果は、上述の通り、メトフォルミンがGLP-1の分泌促進をもたらし、その分解をDPP IV阻害剤が抑制することで、活性型GLP-1濃度が増加したことを示唆している。

耐糖能試験において、メトフォルミンあるいはDPP IV阻害剤それぞれの単独投与群は、耐糖能改善効果が認められた。一方、メトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群においては、単独投与群と比較して相乗的な耐糖能改善効果が認められた。

耐糖能試験において、DPP IV阻害剤投与群は有意なグルコース依存的なインスリンレベルの増加をもたらしたが、メトフォルミン及びメトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した投与群では、確認できなかった。これより、メトフォルミン投与群は、腓外作用に基づく薬効、一方、DPP IV阻害剤投与群は、活性型GLP-1濃度の増加によるグルコース依存的なインスリンレベルの増加に基づく薬効と考えられる。一方、メトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群においては、メトフォルミンの腓外作用と併用による相乗的な活性型GLP-1濃度の増加がインスリン感受性を増加させ相乗的な耐糖能改善効果効果をもたらしたと考えられる。

また、14日間の連投によりメトフォルミンとDPP IV阻害剤を同時投与した群においてのみ、摂餌量の減少と体重増加の抑制が確認された。これは、メトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用による活性型GLP-1濃度の相乗的な増加が、視床下部を介して摂餌量減少をもたらし、その結果として、体重増加抑制が見られたと考えられる。

さらに、14日間の連投によりメトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用群において、相乗的な絶食時血糖低下と絶食時インスリンレベルの低下が確認された。



- 282 -

これは、メトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用群の相乗的な耐糖能改善及び体重増加抑制効果によって、糖代謝改善がもたらされた結果であると考えられる。これより、メトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用は、2型糖尿病治療に有効な方法であることが示唆された。

## 5 [試験例 6]

### DPP IV欠損ラットのGLP-2濃度に対するメトフォルミンの影響

動物：DPP IVを欠損した雄性Fisherラット（日本チャールス・リバーより購入）

方法：

## 10 [被検化合物の調製及び投与]

表11に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、5mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルロース水溶液とし、5mL/kgの容量で経口投与した。

[採血およびGLP-2の測定]

- 15 被検化合物または0.5%メチルセルロース水溶液の投与直前および投与1、3および5時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液250 $\mu$ Lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離（10000g、2分、4℃）して得られた上清中のGLP-2をGLP-2 ELISAキット（矢内原研究所）を用いて測定した。

## 20 結果：

結果は、平均値 $\pm$ 標準誤差で表わし、t検定で比較検定して表11に示した。

[表11]

被検化合物	用量 (mg/kg)	経口投与後の各時間(hr)におけるGLP-2濃度(ng/ml)			
		0	1	3	5
媒体対照		1.39 $\pm$ 0.05	1.31 $\pm$ 0.02	1.36 $\pm$ 0.04	1.28 $\pm$ 0.07
メトフォルミン	300	1.32 $\pm$ 0.02	1.65 $\pm$ 0.06***	2.08 $\pm$ 0.07***	2.15 $\pm$ 0.05***

\*\*\*: P < 0.001 vs 媒体対照群

- 283 -

メトフォルミン投与群において、DPP IV欠損ラット血漿中GLP-2濃度は投与1、3および5時間後に明確に上昇した。この結果より、メトフォルミンとDPP IV阻害剤の併用はGLP-2の作用を相乗的に増強することが可能であると考えられ、消化管疾患の治療に有効である可能性を示唆する。

## 5 [試験例7]

5-フルオロウラシル (5-FU) による小腸萎縮に対するメトフォルミン、DPP IV阻害剤 (バリンピロリジド (Val-Pyr)) ならびにメトフォルミンおよびDPP IV阻害剤の併用による影響

動物：BALB/cAnCrjマウス (日本チャールズ・リバーより購入)

## 10 方法：

[被検化合物の調製及び投与]

5-FU (シグマより購入) を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、10 mL/kgの容量で1日1回 (午前8-9時) 3日間経口投与した (60 mg/kg)。表12に示した用量で、被検化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、10 mL/kgの容量で1日2回 (午前8-9時および午後3-4時) 経口投与した。媒体対照群は、0.5%メチルセルロース水溶液とし、10 mL/kgの容量で経口投与した。なお、5-FUを投与しない群を正常対照群とした。

[小腸のサンプリング]

- 20 投与開始3日目午後の投与後餌を抜き、18時間マウスを絶食させる。翌日マウスを頸椎脱臼で屠殺後、全小腸をサンプリングして湿重量を測定した。

結果：

結果は、平均値±標準誤差で表わし、チューキー検定 (Tukey's test) で比較検定して表12に示した。

## 25 [表12]

- 284 -

5-FU処理 (mg/kg)	被検化合物	用量 (mg/kg)	小腸湿重量 (g)
	正常対照		0.700±0.009**
60	媒体対照		0.622±0.005
60	メトホルミン	300	0.642±0.017
60	Val-Pyr	30	0.637±0.015
60	メトホルミン + Val-Pyr	300 + 30	0.693±0.015**

\*\* :  $P < 0.01$  vs 媒体対照群

5-FUはマウスの小腸湿重量は有意に減少させた。5-FU処理マウスにメトホルミンあるいはDPP IV阻害剤を投与した群には小腸湿重量の変化は認められなかった。一方、メトホルミンおよびDPP IV阻害剤の併用群では、小腸湿重量の有意な増加が観察された。この増加はメトホルミンとDPP IV阻害剤の併用によるGLP-2作用増強に起因するものと考えられる。従って、メトホルミンとDPP IV阻害剤の併用はGLP-2の増加に伴う小腸上皮細胞のアポトーシス抑制・増殖促進によって治療が期待できる消化管疾患に応用できることが示唆される。

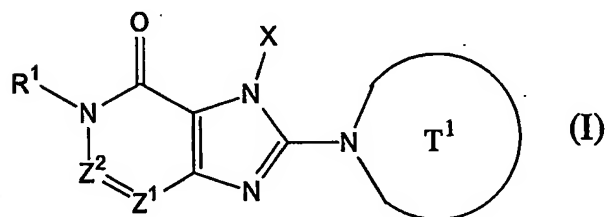
## 10 産業上の利用可能性

本発明の、DPP IV阻害剤とビグアニド剤からなる医薬は、血中活性型GLP-1および／または血中活性型GLP-2による作用増強により、糖尿病、肥満、高脂血症、消化管疾患等の予防・治療剤として有用である。さらに本発明の医薬により、各薬剤の単独投与の場合に比べて、各薬剤の使用量を低減し、ビグアニド剤の有する副作用（例えば、下痢等の消化器障害）を軽減することができる。

- 285 -

## 請求の範囲

1. ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤とビッグアニド剤とを組み合わせる医薬。
- 5 2. 医薬が血中活性型グルカゴン様ペプチド-1（血中活性型 GLP-1）および／または血中活性型グルカゴン様ペプチド-2（血中活性型 GLP-2）による作用増強を有することを特徴とする請求項 1 記載の医薬。
3. 血中活性型 GLP-2 による作用増強を有することを特徴とする医薬。
4. ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤と請求項 3 記載の医薬とを組み合わせ
- 10 せてなる医薬。
5. ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤が一般式



〔式中、 $T^1$ は環中 1 または 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 4～12 員ヘテロ環式基を意味する；

- 15 Xは置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意
- 20 味する；

$Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表される基を意味する；

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 $A^0$ は、単結合

- 286 -

または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；

A<sup>1</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR<sup>A</sup>-、式-CO-NR<sup>A</sup>-、

5 式-NR<sup>A</sup>-CO-、式-SO<sub>2</sub>-NR<sup>A</sup>-または式-NR<sup>A</sup>-SO<sub>2</sub>-を意味する；

A<sup>2</sup>およびR<sup>A</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、

10 5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>2-7</sub>アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、A<sup>2</sup>およびR<sup>A</sup>はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。)で表される基を意味する。Z<sup>2</sup>が

式-CR<sup>2</sup>=である場合、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって5～7員環を形成しても

15 良い。

ただし、①R<sup>1</sup>が水素原子でありZ<sup>1</sup>が窒素原子であり、かつZ<sup>2</sup>が-CH=である場合、②Z<sup>1</sup>が窒素原子であり、かつZ<sup>2</sup>が-C(OH)=である場合を除く。

<置換基B群>

置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、ト

20 リフルオロメチル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C

1-6アルキルチオ基、式-SO<sub>2</sub>-NR<sup>B1</sup>-R<sup>B2</sup>、式-NR<sup>B1</sup>-CO-R<sup>B2</sup>、

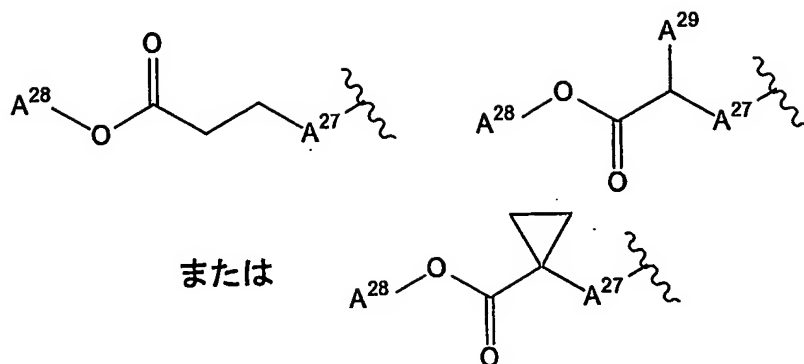
式-NR<sup>B1</sup>-R<sup>B2</sup> (式中、R<sup>B1</sup>およびR<sup>B2</sup>はそれぞれ独立して水素原子または

25 C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基、式-CO-R<sup>B3</sup> (式中、R<sup>B3</sup>は4～8員ヘテロ環式基を意味する。)で表される基、式-CO-R<sup>B4</sup>-R<sup>B5</sup>およ

- 287 -

- び式-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>B4</sup>-R<sup>B5</sup>(式中、R<sup>B4</sup>は単結合、酸素原子または式-NR<sup>B6</sup>-を意味し、R<sup>B5</sup>およびR<sup>B6</sup>はそれぞれ独立して水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基または5~10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基からなる群を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である請求項1または4記載の医薬。
6. T<sup>1</sup>がピペラジーン-1-イル基または3-アミノ-ピペリジーン-1-イル基である請求項5記載の医薬。
- 10 7. T<sup>1</sup>がピペラジーン-1-イル基である請求項5記載の医薬。
8. Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチニル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である請求項5~7のいずれか1項記載の医薬。
9. Xが2-ブチニル基である請求項5~7のいずれか1項記載の医薬。
- 15 10. Z<sup>1</sup>が窒素原子であり、Z<sup>2</sup>が式-CR<sup>2</sup>= (式中、R<sup>2</sup>は請求項5記載のR<sup>2</sup>と同意義である。)で表される基である請求項5~9のいずれか1項記載の医薬。
11. Z<sup>2</sup>が窒素原子であり、Z<sup>1</sup>が式-CR<sup>2</sup>= (式中、R<sup>2</sup>は請求項5記載のR<sup>2</sup>と同意義である。)で表される基である請求項5~9のいずれか1項記載の医薬。
- 20 12. R<sup>1</sup>がメチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジーン-2-イル基である請求項5~11のいずれか1項記載の医薬。
13. R<sup>1</sup>がメチル基または2-シアノベンジル基である請求項5~11のいずれか1項記載の医薬。
- 25 14. R<sup>2</sup>が水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式

- 288 -



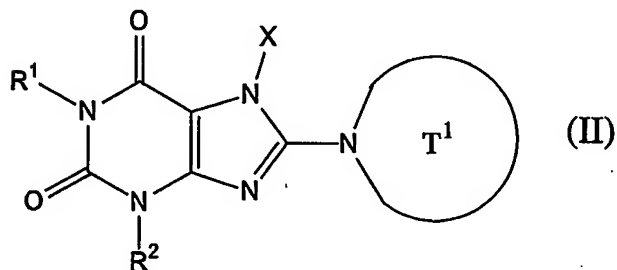
(式中、 $A^{27}$ は酸素原子、硫黄原子または $-NH-$ を意味する； $A^{28}$ および $A^{29}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基である請求項5～13のいずれか1項記載の医薬。

- 5 15.  $R^2$ が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である請求項5～13のいずれか1項記載の医薬。
16. 一般式(I)で表される化合物が
- (1) 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン、
- 10 (2) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、
- (3) 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、
- (4) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、
- 15 (5) 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、および
- 20 (6) 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]

- 289 -

ベンゾニトリルから選ばれるいずれか1の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である請求項5記載の医薬。

17. ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤が一般式



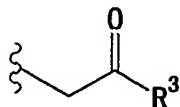
5 (式中、T¹、X、R¹およびR²は請求項5記載のT¹、X、R¹およびR²と同意義である。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である請求項1または4記載の医薬。

18. T¹がピペラジーン-1-イル基である請求項17記載の医薬。

19. Xが2-ブチニル基または2-クロロフェニル基である請求項17または18記載の医薬。

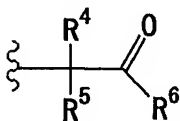
20. Xが2-ブチニル基である請求項17または18記載の医薬。

21. R¹が水素原子、メチル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シアノメチル基、フェネチル基、フェノキシエチル基または一般式



15 (ここでR³は、水酸基、C₁-₆アルコキシ基またはフェニル基を意味する。) で示される基である請求項17~20いずれか1項記載の医薬。

22. R²が水素原子、C₁-₆アルキル基、エトキシエチル基、テトラヒドロフランメチル基、一般式

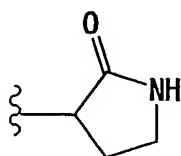


20 (ここでR⁴およびR⁵は、それぞれ同一または異なっているもよい水素原子、メチル基またはフェニル基を意味する；R⁶は、水酸基、C₁-₆アルコキシ基また



- 290 -

はフェニル基を意味する。)で示される基または一般式



で示される基である請求項 17～21 のいずれか 1 項記載の医薬。

23. 一般式 (I I) で表される化合物が

- 5 (1) 7-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (2) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (3) [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]酢酸メチルエステル、
- 10 (4) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1-(2-プロピニル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (5) 1,7-ビス(2-ブチニル)-3-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 15 (6) [7-(2-ブチニル)-3-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2,3,6,7-テトラヒドロプリン-1-イル]アセトニトリル、
- (7) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-[(2-オキソ-2-フェニル)エチル]-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (8) 7-(2-ブチニル)-3-エチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロ
- 20 プリン-2,6-ジオン、
- (9) [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル、
- (10) 7-(2-ブチニル)-3-(2-テトラヒドロフラニル)メチル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

- 291 -

- (11) [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]フェニル酢酸メチルエステル、
- (12) 7-(2-ブチニル)-3-プロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 5 (13) 7-(2-ブチニル)-3-(2-オキソ-2-フェネチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (14) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]プロピオン酸エチルエステル、
- (15) 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 10 (16) 7-(2-ブチニル)-3-イソプロピル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (17) 7-(2-ブチニル)-3-(3,3-ジメチル-2-オキソブチル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- 15 (18) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3-(2-オキソピロリジン-3-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (19) 7-(2-ブチニル)-3-(2-エトキシエチル)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、
- (20) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸メチルエステル、
- 20 (21) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸エチルエステル、
- (22) [7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]酢酸、
- 25 (23) 7-(2-ブチニル)-3-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン、

- 292 -

(24) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-メチルアセトアミド、

(25) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-シクロプロピルアセトアミド、

5 (26) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-フェニルアセトアミドおよび

(27) 2-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジオキソ-1-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]-N-(2-プロピニル)アセトアミドから選ばれるいずれか1の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である請求

10 項17記載の医薬。

24. ビグアナイド剤がメトホルミンである請求項1記載の医薬。

25. 医薬が、血中活性型GLP-1および/または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である請求項1または2記載の医薬。

26. 前記疾患が、糖尿病、肥満、高脂血症および消化管疾患からなる群から  
15 選ばれる少なくとも1つである請求項25記載の医薬。

27. 医薬が、血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤である請求項3または4記載の医薬。

28. 前記疾患が、消化管疾患である請求項27記載の医薬。

29. 有効量の請求項1または2記載の医薬を投与することを含む、血中活性  
20 型GLP-1および/または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療方法。

30. 血中活性型GLP-1および/または血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤の製造のための請求項1または2記載の医薬の使用。

31. 有効量の請求項3または4記載の医薬を投与することを含む、血中活性  
25 型GLP-2が関与する疾患の予防または治療方法。

32. 血中活性型GLP-2が関与する疾患の予防または治療剤の製造のため

- 293 -

の請求項3または4記載の医薬の使用。

33. 請求項1または2記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型G L P-1および／または血中活性型G L P-2による作用を増強する方法。

34. 請求項3または4記載の医薬を用いることを特徴とする、血中活性型G

5 L P-2による作用を増強する方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application no.

PCT/JP03/12075

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/155, 45/00, 31/496, 31/5025, 31/522, A61P1/00,  
3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 5/50, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/155, 45/00, 31/496, 31/5025, 31/522, A61P1/00,  
3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 5/50, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/052825 A2 (NOVARTIS A.-G.), 26 July, 2001 (26.07.01), Page 27	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
Y	& WO 01/052825 A3 & EP 1248604 A2 & BR 2001007715 A & JP 2003-520226 A & US 2003/139434 A1	
X	WO 01/097808 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC.), 27 December, 2001 (27.12.01), Pages 3, 12	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
Y	& EP 1292300 A1 & BR 2001011800 A & NO 2002006038 A & US 2003/166578 A	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 December, 2003 (03.12.03)

Date of mailing of the international search report  
24 December, 2003 (24.12.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12075

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 02/002560 A2 (NOVO NORDISK A/S), 10 January, 2002 (10.01.02), Page 17, 18 & AU 2001068958 A5 & EP 1301187 A2 & BR 2001012123 A & US 2002/161001 A1 & NO 2003000021 A	1-4, 17-27, 30, 32 17-23 5-16
X Y A	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.), 06 September, 2002 (06.09.02), Page 16 & US 2002/198205 A1 & NO 2003003726 A & DE 10109021 A1	1-4, 17-27, 30, 32 17-23 5-16
X Y	HINKE, S. A., "Metformin Effects on Dipeptidylpep- tidase IV Degradation of Glucagon-like Peptide-1." Biochem.Biophys.Res.Comm., 15 March, 2002 (15. 03.02), Vol.291, No.5, pages 1302 to 1308	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
X Y	HINKE, S. A., "On combination therapy of diabetes with metformin and dipeptidyl peptidase IV inhibitors.", DIABETES CARE, (2002, August), Vol.25, No.8, pages 1490 to 1491	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
P, X	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S), 16 January, 2003 (16.01.03), & US 2003/105077 A1	1-4, 17-27, 30, 32
P, X	YASUDA, N., "Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds.", Biochem. Biophys.Res.Comm., 15 November, 2002 (15.11.02), Vol.298, No.5, pp.779-784	1-4, 24-27, 30, 32

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 29, 31, 33, 34

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 29, 31, 33 and 34 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1, 2, 5 to 26 and 30 relate to a drug comprising a combination of a dipeptidyl peptidase IV inhibitor with biguanide, while claims 3, 4, 27, 28 and 32 relate to a drug potentiating the effect of activated GLP-2 in blood.

The matter common to claims 1 to 28, 30 and 32 resides in being a drug to be used in treating diabetes, etc. As a matter of course, this common matter is not novel without a need for presenting any document and, therefore, cannot be considered as a special technical feature.

Since there is no other matter common to all claims seemingly being a special technical feature, the present case has 2 groups of inventions.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## &lt;Subject of search&gt;

Claim 3 relates to a drug defined by a desired property of "potentiating the effect of activated GLP-2 in blood". Although the active ingredient of the drug according to claim 3 involves any compounds having the above property, it appears that only small part of the claimed compounds are disclosed in the meaning within PCT Article 5 and thus it is recognized that the claim is not supported by the disclosure in the description in the meaning within PCT Article 6.

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of the compounds having the property as the drug active ingredient "potentiating the effect of activated GLP-2 in blood" cannot be specified. Thus, claim 3 do not comply with the requirement of clearness in accordance with PCT Article 6 too.

Concerning claim 3 and claims depending thereon, therefore, the search was made on drugs comprising the compounds specified in claims 5 to 23 combined with biguanide wherein the relationship between the effect of "potentiating the effect of activated GLP-2 in blood" and drugs are specifically stated in the description.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/155, 45/00, 31/496, 31/5025, 31/522,  
A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 5/50, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/155, 45/00, 31/496, 31/5025, 31/522,  
A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/00, 5/50, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 01/052825 A2 (NOVARTIS A.-G.) 2001.07.26 第27頁 & WO 01/052825 A3 & EP 1248604 A2 & BR 2001007715 A & JP 2003-520226 A & US 2003/ 139434 A1	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
X Y	WO 01/097808 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 2001.12.27 第3, 12頁 & EP 1292300 A1 & BR 2001011800 A & NO 2002006038 A & US 2003/166578 A	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
X	WO 02/002560 A2 (NOVO NORDISK A/S) 2002.01.10 第17, 18頁 & AU 20010 68958 A5 & EP 1301187 A2 & BR 2001012123 A & US 2002/161001 A1 & N	1-4, 17-27, 30, 32

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.12.03

国際調査報告の発送日

24.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4 P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	O 2003000021 A	17-23 5-16
X  Y A	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 2002.09.06 第16頁 & US 2002/198205 A1 & NO 2003003726 A & DE 10109021 A1	1-4, 17-27, 30, 32 17-23 5-16
X  Y	HINKE, S. A., "Metformin Effects on Dipeptidylpeptidase IV Degradation of Glucagon-like Peptide-1." Biochem. Biophys. Res. Commun., (2002.03.15), VOL. 291, NO. 5, pp.1302-1308	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
X  Y	HINKE, S. A., "On combination therapy of diabetes with metformin and dipeptidyl peptidase IV inhibitors." DIABETES CARE, (2002 Aug), VOL. 25, NO. 8, pp.1490-1491	1-4, 24-27, 30, 32 17-23
P, X	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2003.01.16 & US 2003/105077 A1	1-4, 17-27, 30, 32
P, X	YASUDA, N., "Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds." Biochem. Biophys. Res. Commun., (2002.11.15) VOL. 298, NO. 5, pp.779-784	1-4, 24-27, 30, 32

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 29, 31, 33, 34 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲29, 31, 33, 34は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1, 2, 5-26, 30は、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤とビッグアニド剤とを組み合わせる医薬に関するものであり、請求の範囲3, 4, 27, 28, 32は、血中活性型GLP-2による作用増強を有する医薬に関するものである。

請求の範囲1-28, 30, 32に共通の事項は、糖尿病等の治療に用いる医薬であるという点であるが、これは文献を示すまでもなく新規ではないから、この共通事項は特別な技術的特徴であるとは認められない。

また、請求の範囲全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は2である。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

＜調査の対象について＞

請求の範囲3は、「血中活性型GLP-2による作用増強を有する」という所望の性質により定義された医薬に関するものである。そして、請求の範囲3に係る医薬の有効成分は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「血中活性型GLP-2による作用増強を有する」医薬の有効成分は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲3は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、請求の範囲3及びこれに従属する発明について、調査は、「血中活性型GLP-2による作用増強」と医薬との関係について明細書に具体的に記載された、請求の範囲5-23に特定されている化合物とピグアナイド剤とを組み合わせる医薬について行った。

**10/537227**

**JCO6 Rec'd PCT/PTO 02 JUN 2005**

**ENGLISH TRANSLATION OF  
PCT PUBLICATION: WO 2004/028524 A1**

Cited in Information Disclosure Statement for  
US National Phase of PCT/JP03/15402  
Int'l Filing Date: December 2, 2003

Attorney Docket No.: 082368-004600US

## DESCRIPTION

## COMBINATION DRUG

5 Technical Field

The present invention relates to pharmaceutical agents comprising a dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) inhibitor and a biguanide agent, which enhance the effects of active circulating glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and/or active circulating glucagon-like peptide-2 (GLP-2).

10

Background Art

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a hormone known to be secreted in response to food intake from L cells in the distal part of the small intestine. It enhances the secretion of insulin from pancreatic  $\beta$  cells in a glucose-dependent manner. GLP-1 is degraded and rapidly inactivated by dipeptidyl peptidase IV (DPPIV). Thus, DPPIV inhibitors can be used as preventive and/or therapeutic agents for diseases such as diabetes (particularly typeII diabetes) and obesity, with which GLP-1 levels are associated. DPPIV inhibitors have been under development in clinical trials and are disclosed in Patent documents 1, 2, and 3.

Metformin, a biguanide agent, has commonly been used as a preventive and/or therapeutic agent for diabetes.

In recent years, new findings have been reported successively: GLP-1 levels are increased in obese non-diabetic patients upon administration of metformin (Non-patent document 1); and a combination of metformin and GLP-1 is effective to treat typeII diabetes (Non-patent document 2). However, even if the level of GLP-1 is elevated transiently by metformin, GLP-1 is rapidly degraded and inactivated by DPPIV as described above. Therefore, the elevated level of GLP-1 does not have a long duration, and thus GLP-1 effects are extremely reduced. This is a problem to be solved.

Non-patent documents 3 and 4 suggest the applicability of the combined use of a DPPIV inhibitor and metformin. Patent documents 4 to 8 describe the combined use of a DPPIV inhibitor and a biguanide agent. However, these documents have not disclosed particular test results for the combined use of these agents. In other words, there is no combination drug that contains a DPPIV inhibitor and metformin, which is known to enhance the effects of GLP-1.

It has been reported that glucagon-like peptide-2 (GLP-2) is a hormone secreted in response to food intake from L cells in the distal part of the small intestine like GLP-1, and that it can be used for preventing and/or treating gastrointestinal diseases (Non-patent documents 5 to 9). However, like GLP-1, GLP-2 is rapidly degraded and inactivated by DPPIV.

Consequently, there has been demand to develop agents suppressing the degradation of GLP-2, and therefore enhancing GLP-2 effects. However, there are no reports describing increases in the GLP-2 level upon administration of metformin or the enhancement of GLP-2 effects by the combined use of a DPPIV inhibitor and metformin.

- 5 [Patent document 1]  
US Patent No. 6166063  
[Patent document 2]  
US Patent No. 6011155  
[Patent document 3]
- 10 US Patent No. 6548481  
[Patent document 4]  
WO 01/52825  
[Patent document 5]  
WO 01/97808
- 15 [Patent document 6]  
US Patent Application NO. 2002/0161001  
[Patent document 7]  
US Patent Application NO. 2002/0198205  
[Patent document 8]
- 20 US Patent Application NO. 2003/0105077  
[Non-patent document 1]  
Edoardo Mannucci, and eight other authors, "Diabetes Care", 24(3): 489-494 (2001) Mar.  
[Non-patent document 2]  
Mette Zander, and four other authors, "Diabetes Care", 24(4): 720-725 (2001) Apr.
- 25 [Non-patent document 3]  
Simon A. Hinke, and five other authors, "Biochemical and Biophysical Research Communications", 291(5): 1302-1308 (2002) Mar.  
[Non-patent document 4]  
Simon A. Hinke, and nine other authors, "Diabetes Care", 25(8): 1490-1491 (2002) Aug.
- 30 [Non-patent document 5]  
Robin P. Boushey, and two other authors, "American Journal of Physiology", 277(8): E937-E947 (1999)  
[Non-patent document 6]  
D. L. Sigalet, "Current Opinion in Investigational Drugs", 2(4): 505-509 (2001) Apr.
- 35 [Non-patent document 7]  
Daniel J. Drucker, "Gut", 50(3): 428-435 (2002)

[Non-patent document 8]

Daniel J. Drucker "Gastroenterology", 122(2): 531-544 (2002) Feb.

[Non-patent document 9]

Robin P. Boushey, and two other authors, "Cancer Research", 61: 687-693 (2001) Jan.

5

### Disclosure of the Invention

An objective of the present invention is to provide pharmaceutical agents that enhance the pharmacological actions of active circulating GLP-1 and/or active circulating GLP-2, by suppressing the degradation of GLP-1 and/or GLP-2 when levels have been elevated by a  
10 biguanide agent.

The present inventors conducted extensive studies in view of the above background, and revealed that the combined use of a DPPIV inhibitor and a biguanide agent enhanced the pharmacological actions of active circulating GLP-1 and/or active circulating GLP-2. This is because the DPPIV inhibitor suppresses the degradation of active circulating GLP-1 and/or  
15 active circulating GLP-2, when levels are increased by the biguanide agent. Thus, the inventors completed the present invention.

Specifically, the present invention provides:

<1> a pharmaceutical agent comprising a dipeptidyl peptidase IV inhibitor and a  
20 biguanide agent in combination;

<2> the pharmaceutical agent according to <1>, which enhances the effects of active circulating glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and/or active circulating glucagon-like peptide-2 (GLP-2);

25 <3> a pharmaceutical agent that enhances the effects of active circulating GLP-2;

<4> a pharmaceutical agent comprising a dipeptidyl peptidase IV inhibitor and the pharmaceutical agent according to <3> in combination;

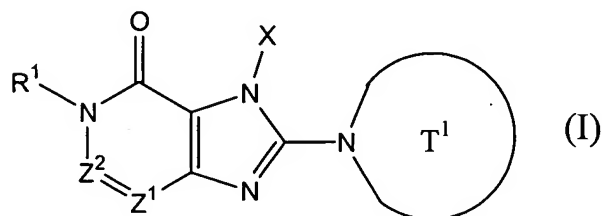
30 <5> the pharmaceutical agent according to <1> or <4>, wherein the dipeptidyl peptidase IV inhibitor is any one compound selected from:

(S)-1-((3-hydroxy-1-adamantyl)amino)acetyl-2-cyanopyrrolidine;  
(S)-1-(2-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)ethyl-aminoacetyl)-2-cyanopyrrolidine;  
isoleucine thiazolidide; isoleucine pyrrolidide; and valine pyrrolidide;

35 or a salt or hydrate thereof;



<6> the pharmaceutical agent according to <1> or <4>, wherein the dipeptidyl peptidase IV inhibitor is a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof,



(wherein,

T<sup>1</sup> represents a monocyclic or bicyclic 4- to 12-membered heterocyclic group containing one or two nitrogen atoms in the ring, that may have one or more substituents;

X represents a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group which may have one or more substituents, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group which may have one or more substituents, a C<sub>6-10</sub> aryl group which may have one or more substituents, a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have one or more substituents, a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, or a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents;

Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> each independently represent a nitrogen atom or a group represented by the formula -CR<sup>2</sup>=;

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represent a group according to the formula -A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>

(wherein A<sup>0</sup> represents a single bond or a C<sub>1-6</sub> alkylene group, which may have 1 to 3 substituents selected from group B consisting of the substituents described below;

A<sup>1</sup> represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a group represented by the formula -O-CO-, a group represented by the formula -CO-O-, a group represented by the formula -NR<sup>A</sup>-, a group represented by the formula -CO-NR<sup>A</sup>-, a group represented by the formula -NR<sup>A</sup>-CO-, a group represented by the formula -SO<sub>2</sub>-NR<sup>A</sup>-, or a group represented by the formula -NR<sup>A</sup>-SO<sub>2</sub>-;

A<sup>2</sup> and R<sup>A</sup> each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, C<sub>6-10</sub> aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, or a C<sub>2-7</sub> alkylcarbonyl group;

however,  $A^2$  and  $R^A$  each independently may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group B described below:

when  $Z^2$  is a group represented by the formula  $-CR^2=$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  may in combination form a 5 to 7-membered ring;

except in cases where: [1]  $R^1$  is a hydrogen atom;  $Z^1$  is a nitrogen atom; and  $Z^2$  is  $-CH=$ ; and [2]  $Z^1$  is a nitrogen atom; and  $Z^2$  is  $-C(OH)=$ ;

#### <Substituent group B>

Substituent group B represents the group consisting of: a hydroxyl group, a mercapto group, a cyano group, a nitro group, a halogen atom, a trifluoromethyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{1-6}$  alkylthio group, a group represented by the formula  $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ , a group represented by the formula  $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ , a group represented by the formula  $-NR^{B1}-R^{B2}$  (where  $R^{B1}$  and  $R^{B2}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group), a group represented by the formula  $-CO-R^{B3}$  (where  $R^{B3}$  represents a 4 to 8-membered heterocyclic group), a group represented by the formula  $-CO-R^{B4}-R^{B5}$  and a group represented by the formula  $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$  (where  $R^{B4}$  represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula  $-NR^{B6}-$ ;  $R^{B5}$  and  $R^{B6}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group));

<7> the pharmaceutical agent according to <6>, wherein  $T^1$  is a piperazin-1-yl group or a 3-amino-piperidin-1-yl group;

<8> the pharmaceutical agent according to <6>, wherein  $T^1$  is a piperazin-1-yl group;

<9> the pharmaceutical agent according to any one of <6> to <8>, wherein X is a 3-methyl-2-buten-1-yl group, a 2-butyryl group, a benzyl group, or a 2-chlorophenyl group;

<10> the pharmaceutical agent according to any one of <6> to <8>, wherein X is a 3-methyl-2-buten-1-yl group or a 2-butyne-1-yl group;

5 <11> the pharmaceutical agent according to any one of <6> to <8>, wherein X is a 2-butyne-1-yl group;

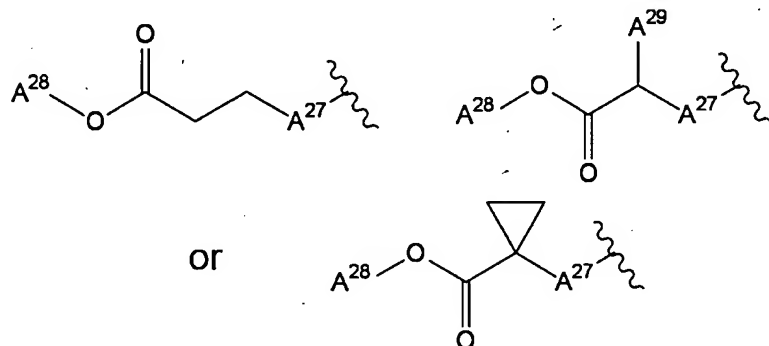
<12> the pharmaceutical agent according to any one of <6> to <11>, wherein,  
 $Z^1$  is a nitrogen atom; and  
 $Z^2$  is a group represented by the formula  $-CR_2=$   
 10 (where  $R^2$  is as defined in <6>);

<13> the pharmaceutical agent according to any one of <6> to <11>, wherein,  
 $Z^2$  is a nitrogen atom; and  
 $Z^1$  is a group represented by the formula  $-CR_2=$   
 15 (where  $R^2$  is as defined in <6>);

<14> the pharmaceutical agent according to any one of <6> to <13>, wherein  $R^1$  is either a methyl group, a cyanobenzyl group, a fluorocyanobenzyl group, a phenethyl group, a 2-methoxyethyl group, or a 4-methoxycarbonylpyridin-2-yl group;  
 20

<15> the pharmaceutical agent according to any one of <6> to <13>, wherein  $R^1$  is a methyl group, or a 2-cyanobenzyl group;

25 <16> the pharmaceutical agent according to any one of <6> to <15>, wherein  $R^2$  is either a hydrogen atom, a cyano group, a methoxy group, a carbamoylphenyloxy group, or a group represented by the formula:



(where,

$A^{27}$  represents an oxygen atom, a sulfur atom, or  $-NH-$ ;

A<sup>28</sup> and A<sup>29</sup> each independently represent a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group);

<17> the pharmaceutical agent according to any one of <6> to <15>, wherein R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a cyano group, or a 2-carbamoylphenoxy group;

5

<18> the pharmaceutical agent according to <6>, wherein the compound represented by formula (I) is any one compound selected from:

(1) 7-(2-butynyl)-2-cyano-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one;

(2)

10 3-(2-butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one;

(3)

2-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(2-butynyl)-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one;

(4) 2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy] benzamide;

15

(5)

7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile; and

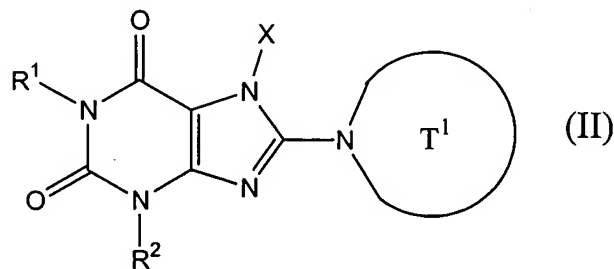
(6) 2-[3-(2-butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]

20 pyridazin-5-ylmethyl] benzonitrile;

or a salt or hydrate thereof;

<19> the pharmaceutical agent according to <1> or <4>, wherein the dipeptidyl peptidase IV inhibitor is a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof,

25



(wherein T<sup>1</sup>, X, R<sup>1</sup>, and R<sup>2</sup> are as defined in <6>);

<20> the pharmaceutical agent according to <19>, wherein T<sup>1</sup> is a piperazin-1-yl group;

30

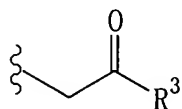
<21> the pharmaceutical agent according to <19> or <20>, wherein X is a 2-butynyl

group or a 2-chlorophenyl group;

<22> the pharmaceutical agent according to <19> or <20>, wherein X is a 2-butynyl group;

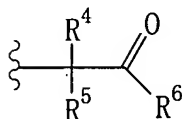
5

<23> the pharmaceutical agent according to any one of <19> to <22>, wherein  $R^1$  is a hydrogen atom, a methyl group, a 2-propynyl group, a 2-butynyl group, a cyanomethyl group, a phenethyl group, a phenoxyethyl group, or a group represented by the formula:



10 (where  $R^3$  represents a hydroxyl group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, or a phenyl group);

<24> the pharmaceutical agent according to any one of <19> to <23>, wherein  $R^2$  is a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, an ethoxyethyl group, a tetrahydrofuranylmethyl group, or a group represented by the formula:



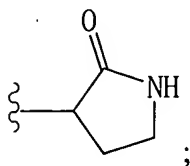
15

(where,

$R^4$  and  $R^5$  are identical to or different from each other, and independently represent a hydrogen atom, a methyl group, or a phenyl group; and

$R^6$  represents a hydroxyl group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, or a phenyl group),

20 or a group represented by the formula:



<25> the pharmaceutical agent according to <19>, wherein the compound represented by formula (II) is any one compound selected from:

- 25
- (1) 7-(2-butynyl)-1,3-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;
  - (2) 7-(2-butynyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;
  - (3) methyl
- [7-(2-butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] acetate;

(4)

7-(2-butynyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1-(2-propynyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(5) 1,7-bis(2-butynyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(6) [7-(2-butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]  
5 acetonitrile;

(7)

7-(2-butynyl)-3-methyl-1-[(2-oxo-2-phenyl)ethyl]-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-  
2,6-dione;

(8) 7-(2-butynyl)-3-ethyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(9) methyl

[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]  
acetate;

(10)

7-(2-butynyl)-3-(2-tetrahydrofuranyl)methyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropu  
15 rine-2,6-dione;

(11) methyl

[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]phen  
ylacetate;

(12) 7-(2-butynyl)-3-propyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(13)

7-(2-butynyl)-3-(2-oxo-2-phenethyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6  
-dione;

(14) ethyl

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]  
25 propionate;

(15)

7-(2-butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dio  
ne;

(16)

7-(2-butynyl)-3-isopropyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(17)

7-(2-butynyl)-3-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropuri  
ne-2,6-dione;

(18)

7-(2-butynyl)-1-methyl-3-(2-oxopyrrolidin-3-yl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2  
35 ,6-dione;

(19)

7-(2-butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydro purine-2,6-dione;

(20) methyl

5 [7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydro purin-3-yl] acetate;

(21) ethyl

[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-y l] acetate;

10 (22)

[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-y l] acetate;

(23)

15 7-(2-butynyl)-3-[2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7- dihydropurine-2,6-dione;

(24)

2-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3 -yl]-N-methylacetamide;

(25)

20 2-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3 -yl]-N-cyclopropyl acetamide;

(26)

2-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3 -yl]-N-phenylacetamide; and

25 (27)

2-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3 -yl]-N-(2-propynyl) acetamide;

or a salt or hydrate thereof;

30 <26> the pharmaceutical agent according to <1>, wherein the biguanide agent is metformin;

<27> the pharmaceutical agent according to <1> or <2>, which is a preventive or therapeutic agent for a disease which is associated with active circulating GLP-1 and/or active  
35 circulating GLP-2;

<28> the pharmaceutical agent according to <27>, wherein the disease is at least any one selected from the group consisting of: diabetes, obesity, hyperlipidemia, and gastrointestinal diseases;

5       <29> the pharmaceutical agent according to <3> or <4>, which is a preventive or therapeutic agent for a disease which is associated with active circulating GLP-2;

      <30> the pharmaceutical agent according to <29>, wherein the disease is a gastrointestinal disease;

10       <31> a method for preventing or treating a disease which is associated with active circulating GLP-1 and/or active circulating GLP-2, which comprises administering the pharmaceutical agent according to <1> or <2> at an effective amount;

15       <32> the use of the pharmaceutical agent according to <1> or <2> for producing a preventive or therapeutic agent for a disease which is associated with active circulating GLP-1 and/or active circulating GLP-2;

20       <33> a method for preventing or treating a disease which is associated with active circulating GLP-2, which comprises administering the pharmaceutical agent according to <3> or <4> at an effective amount;

      <34> the use of the pharmaceutical agent according to <3> or <4> for producing a preventive or therapeutic agent for a disease which is associated with active circulating GLP-2;

25       <35> a method for enhancing the effects of active circulating GLP-1 and/or active circulating GLP-2, which comprises using the pharmaceutical agent according to <1> or <2>;  
and

30       <36> a method for enhancing the effects of active circulating GLP-2, which comprises using the pharmaceutical agent according to <3> or <4>.

The present invention also includes:

35       <37> an agent for enhancing the effects of active circulating glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and/or active circulating glucagon-like peptide-2 (GLP-2), which comprises a dipeptidyl peptidase IV inhibitor and a biguanide agent in combination;



<38> an agent for enhancing the effects of active circulating glucagon-like peptide-2 (GLP-2), which comprises a biguanide agent as an active ingredient;

5           <39> an agent for enhancing the effects of active circulating glucagon-like peptide-2 (GLP-2), which comprises a dipeptidyl peptidase IV inhibitor and a biguanide agent in combination;

10           <40> a preventive or therapeutic agent for diabetes, obesity, hyperlipidemia, or gastrointestinal diseases, which enhances the effects of active circulating glucagon-like peptide-1 (GLP-1) , and which comprises a dipeptidyl peptidase IV inhibitor and a biguanide agent as active ingredients;

15           <41> a preventive or therapeutic agent for gastrointestinal diseases, which enhances the effects of active circulating glucagon-like peptide-2 (GLP-2), and which comprises a dipeptidyl peptidase IV inhibitor and a biguanide agent as active ingredients; and

20           <42> a preventive or therapeutic agent for diabetes, obesity, hyperlipidemia, or gastrointestinal diseases, which comprises a dipeptidyl peptidase IV inhibitor and a biguanide agent as active ingredients.

In items <37> to <42>, it is preferred that the dipeptidyl peptidase IV inhibitor is as defined by any one of <5> to <25> listed above and the biguanide agent is as defined above in <26>.

#### 25           Best Mode for Carrying Out the Invention

30           Herein, a structural formula of a compound sometimes represents a certain isomer for convenience of description. However, compounds of the present invention may include all possible isomers, such as structurally possible geometric isomers, optical isomers generated due to the presence of asymmetric carbons, stereoisomers, tautomers, and mixtures of isomers, and are not limited to formulae being used for the convenience of description, and may be either of two isomers or a mixture of both isomers. Thus, compounds of the present invention may be either optically active compounds having an asymmetric carbon atom in their molecules or their racemates, and are not restricted to either of them but include both. Furthermore, compounds

of the present invention may exhibit crystalline polymorphism, but likewise are not restricted to any one of these but may be in any one of these crystal forms or exist as a mixture of two or more crystal forms. Compounds of the present invention also include both anhydrous and hydrated forms. Substances produced through *in vivo* metabolism of compounds of the invention are also within the scope of claims.

The terms and symbols used herein are defined and the present invention is described in detail below.

As used herein, the phrase "C<sub>1-6</sub> alkyl group" refers to a linear or branched alkyl group containing 1 to 6 carbon atoms, which is a monovalent group obtained by removal of any one of the hydrogen atoms from an aliphatic hydrocarbon containing 1 to 6 carbons, and specifically, includes, for example, a methyl group, an ethyl group, a 1-propyl group, a 2-propyl group, a 2-methyl-1-propyl group, a 2-methyl-2-propyl group, a 1-butyl group, a 2-butyl group, a 1-pentyl group, a 2-pentyl group, a 3-pentyl group, a 2-methyl-1-butyl group, a 3-methyl-1-butyl group, a 2-methyl-2-butyl group, a 3-methyl-2-butyl group, a 2,2-dimethyl-1-propyl group, a 1-hexyl group, a 2-hexyl group, a 3-hexyl group, a 2-methyl-1-pentyl group, a 3-methyl-1-pentyl group, a 4-methyl-1-pentyl group, a 2-methyl-2-pentyl group, a 3-methyl-2-pentyl group, a 4-methyl-2-pentyl group, a 2-methyl-3-pentyl group, a 3-methyl-3-pentyl group, a 2,3-dimethyl-1-butyl group, a 3,3-dimethyl-1-butyl group, a 2,2-dimethyl-1-butyl group, a 2-ethyl-1-butyl group, a 3,3-dimethyl-2-butyl group, and a 2,3-dimethyl-2-butyl group.

As used herein, the phrase "C<sub>2-6</sub> alkenyl group" refers to a linear or branched alkenyl group containing 2 to 6 carbons, and specifically includes, for example, a vinyl group, an allyl group, a 1-propenyl group, a 2-propenyl group, a 1-butenyl group, a 2-butenyl group, a 3-butenyl group, a pentenyl group, and a hexenyl group.

As used herein, the phrase "C<sub>2-6</sub> alkynyl group" refers to a linear or branched alkynyl group containing 2 to 6 carbons, and specifically includes, for example, an ethynyl group, a 1-propynyl group, a 2-propynyl group, a butynyl group, a pentynyl group, and a hexynyl group.

As used herein, the phrase "C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group" refers to a cyclic aliphatic hydrocarbon group containing 3 to 8 carbon atoms, and specifically includes, for example, a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a cycloheptyl group, and a cyclooctyl group.

As used herein, the phrase "C<sub>1-6</sub> alkylene group" refers to a divalent group obtained by removal of another arbitrary hydrogen atom from a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" defined above, and specifically includes, for example, a methylene group, a 1,2-ethylene group, a 1,1-ethylene group, a 1,3-propylene group, a tetramethylene group, a pentamethylene group, and a hexamethylene group.

As used herein, the phrase "C<sub>3-8</sub> cycloalkylene group" refers to a divalent group obtained

by removal of another arbitrary hydrogen atom from a "C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group" defined above.

As used herein, the phrase "C<sub>1-6</sub> alkoxy group" refers to an oxy group linked to a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" defined above, and specifically includes, for example, a methoxy group, an ethoxy group, a 1-propyloxy group, a 2-propyloxy group, a 2-methyl-1-propyloxy group, a 2-methyl-2-propyloxy group, a 1-butyloxy group, a 2-butyloxy group, a 1-pentyloxy group, a 2-pentyloxy group, a 3-pentyloxy group, a 2-methyl-1-butyloxy group, a 3-methyl-1-butyloxy group, a 2-methyl-2-butyloxy group, a 3-methyl-2-butyloxy group, a 2,2-dimethyl-1-propyloxy group, a 1-hexyloxy group, a 2-hexyloxy group, a 3-hexyloxy group, a 2-methyl-1-pentyloxy group, a 3-methyl-1-pentyloxy group, a 4-methyl-1-pentyloxy group, a 2-methyl-2-pentyloxy group, a 3-methyl-2-pentyloxy group, a 4-methyl-2-pentyloxy group, a 2-methyl-3-pentyloxy group, a 3-methyl-3-pentyloxy group, a 2,3-dimethyl-1-butyloxy group, a 3,3-dimethyl-1-butyloxy group, a 2,2-dimethyl-1-butyloxy group, a 2-ethyl-1-butyloxy group, a 3,3-dimethyl-2-butyloxy group, and a 2,3-dimethyl-2-butyloxy group.

As used herein, the phrase "C<sub>1-6</sub> alkylthio group" refers to a thio group linked to a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" defined above, and specifically includes, for example, a methylthio group, an ethylthio group, a 1-propylthio group, a 2-propylthio group, a butylthio group, and a pentylthio group.

As used herein, the phrase "C<sub>2-7</sub> alkoxycarbonyl group" refers to a carbonyl group linked to a "C<sub>1-6</sub> alkoxy group" defined above, and specifically includes, for example, a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl group, a 1-propyloxycarbonyl group, and a 2-propyloxycarbonyl group.

As used herein, the phrase "C<sub>2-7</sub> alkylcarbonyl group" refers to a carbonyl group linked to a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" defined above, and specifically includes, for example, a methylcarbonyl group, an ethylcarbonyl group, a 1-propylcarbonyl group, and a 2-propylcarbonyl group.

As used herein, the term "halogen atom" refers to a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, or an iodine atom.

As used herein, the phrase "C<sub>6-10</sub> aryl group" refers to an aromatic cyclic hydrocarbon group containing 6 to 10 carbon atoms, and specifically includes, for example, a phenyl group, a 1-naphthyl group, and a 2-naphthyl group.

As used herein, the term "heteroatom" refers to a sulfur atom, an oxygen atom, or a nitrogen atom.

As used herein, the phrase "5 to 10-membered heteroaryl ring" refers to an aromatic 5 to 10-membered ring containing one or more heteroatoms, and specifically includes, for example, a pyridine ring, a thiophene ring, a furan ring, a pyrrole ring, an oxazole ring, an isoxazole ring, a thiazole ring, a thiadiazole ring, an isothiazole ring, an imidazole ring, a triazole ring, a pyrazole ring, a furazan ring, a thiadiazole ring, an oxadiazole ring, a pyridazine ring, a pyrimidine ring, a

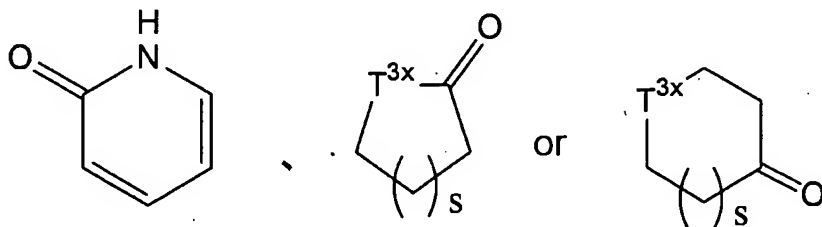
pyrazine ring, a triazine ring, indole ring, an isoindole ring, an indazole ring, a chromene ring, a quinoline ring, an isoquinoline ring, a cinnoline ring, a quinazoline ring, a quinoxaline ring, a naphthyridine ring, a phthalazine ring, a purine ring, a pteridine ring, a thienofuran ring, an imidazothiazole ring, a benzofuran ring, a benzothiophene ring, a benzoxazole ring, a benzothiazole ring, a benzothiadiazole ring, a benzimidazole ring, an imidazopyridine ring, a pyrrolopyridine ring, a pyrrolopyrimidine ring, and a pyridopyrimidine ring. Preferable "5 to 10-membered heteroaryl rings" include a pyridine ring, a thiophene ring, a furan ring, a pyrrole ring, an imidazole ring, a 1,2,4-triazole ring, a thiazole ring, a thiadiazole ring, a pyrazole ring, a furazan ring, a thiadiazole ring, a pyridazine ring, a pyrimidine ring, a pyrazine ring, an isoquinoline ring, a benzoxazole ring, a benzothiazole ring, and a benzimidazole ring. The most preferable example is a pyridine ring.

As used herein, the phrase "5 to 10-membered heteroaryl group" refers to a monovalent or divalent group obtained by removal of any one or two hydrogen atoms from a "5 to 10-membered heteroaryl ring" described above.

As used herein, the phrase "4 to 8-membered heterocyclic ring" refers to a non-aromatic ring in which:

- (i) the number of atoms constituting the ring is 4 to 8;
- (ii) the atoms constituting the ring include 1 to 2 heteroatoms;
- (iii) the ring may contain 1 to 2 double bonds;
- (iv) the ring may contain 1 to 3 carbonyl groups; and
- (v) the ring is monocyclic.

Specifically, the 4 to 8-membered heterocyclic ring includes, for example, an azetidine ring, a pyrrolidine ring, a piperidine ring, an azepan ring, an azocane ring, a tetrahydrofuran ring, a tetrahydropyran ring, a morpholine ring, a thiomorpholine ring, a piperazine ring, a thiazolidine ring, a dioxane ring, an imidazoline ring, a thiazoline ring, and a ring represented by one of the formulae:



(where s represents an integer from 1 to 3; T<sup>3x</sup> represents a methylene group, an oxygen atom or a group represented by the formula -NT<sup>4x</sup>-, wherein T<sup>4x</sup> represents a hydrogen atom or C<sub>1-6</sub> alkyl group. Preferably the "4- to 8-membered heterocyclic rings" include a pyrrolidine ring, a piperidine ring, an azepan ring, a morpholine ring, a thiomorpholine ring, a piperazine ring, a

dihydrofuran-2-one ring, and a thiazolidine ring.

As used herein, the phrase "4 to 8-membered heterocyclic group" refers to a monovalent or divalent group obtained by removal of any one or two hydrogen atoms from a "4 to 8-membered heterocycle" described above. Preferably, the "4 to 8-membered heterocyclic groups" include a piperidin-1-yl group, a pyrrolidin-1-yl group, and a morpholin-4-yl group.

As used herein, the phrase " $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group" refers to a group obtained by substitution of a " $C_{6-10}$  aryl group" defined above for an arbitrary hydrogen atom in a " $C_{1-6}$  alkyl group" defined above, and specifically includes, for example, a benzyl group, a phenethyl group, and a 3-phenyl-1-propyl group.

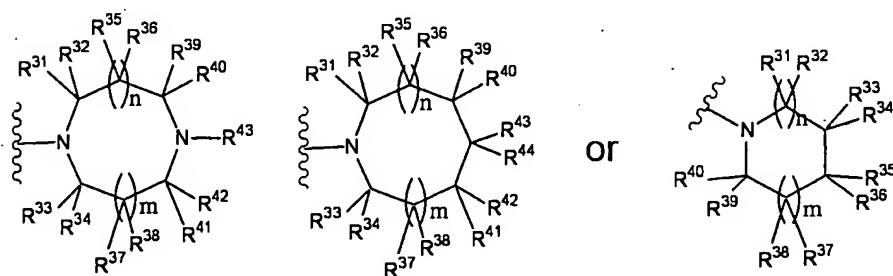
As used herein, the phrase "5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group" refers to a group obtained by substitution of a "5 to 10-membered heteroaryl group" defined above for an arbitrary hydrogen atom in a " $C_{1-6}$  alkyl group" defined above, and specifically, includes for example, a 2-pyridylmethyl and a 2-thienylmethyl group.

As used herein, the phrase "4 to 8-membered heterocyclic  $C_{1-6}$  alkyl group" refers to a group obtained by substitution of a "4 to 8-membered heterocyclic group" defined above for an arbitrary hydrogen atom in a " $C_{1-6}$  alkyl group" defined above.

As used herein, the phrase "monocyclic or bicyclic 4 to 12-membered heterocyclic group containing one or two nitrogen atoms in the ring, that may have one or more substituents" refers to a non-aromatic cyclic group which may have one or more substituents. In the non-aromatic cyclic groups:

- (i) the number of atoms constituting the ring of the cyclic group is 4 to 12;
  - (ii) the atoms constituting the ring of the cyclic group include one or two nitrogen atoms;
- and
- (iii) the group is a monocyclic or bicyclic structure.

Specifically, the group is represented by the formula:



(where  $n$  and  $m$  each independently represent 0 or 1;  $R^{31}$  to  $R^{44}$  independently represent a hydrogen atom or a substituent selected from substituents referred to in the phrase "which may have one or more substituents" (the substituent group  $S$  defined below); any two of  $R^{31}$  to  $R^{44}$  may in combination form a  $C_{1-6}$  alkylene group).

As used herein, the phrase "which may have one or more substituents" means that a group may have one or more substituents in any combination at replaceable positions. Specifically, such substituents include, for example, a substituent selected from the substituent group S defined below.

<Substituent group S>

This group consists of:

- (1) a halogen atom,
- (2) a hydroxyl group,
- (3) a mercapto group,
- (4) a nitro group,
- (5) a cyano group,
- (6) a formyl group,
- (7) a carboxyl group,
- (8) a trifluoromethyl group,
- (9) a trifluoromethoxy group,
- (10) an amino group,
- (11) an oxo group,
- (12) an imino group, and

(13) a group represented by the formula  $-T^{1x}-T^{2x}$  (where  $T^{1x}$  is a single bond, a  $C_{1-6}$  alkylene group, an oxygen atom, a group represented by the formula  $-\text{CO}-$ , a group represented by the formula  $-\text{S}-$ , a group represented by the formula  $-\text{S}(\text{O})-$ , a group represented by the formula  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , a group represented by the formula  $-\text{O}-\text{CO}-$ , a group represented by the formula  $-\text{CO}-\text{O}-$ , a group represented by the formula  $-\text{NR}^T-$ , a group represented by the formula  $-\text{CO}-\text{NR}^T-$ , a group represented by the formula  $-\text{NR}^T-\text{CO}-$ , a group represented by the formula  $-\text{SO}_2-\text{NR}^T-$ , a group represented by the formula  $-\text{NR}^T-\text{SO}_2-$ , a group represented by the formula  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^T-$  or a group represented by the formula  $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NR}^T-$ ;

$T^{2x}$  represents a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a phenyl group, a 1-naphthyl group, a 2-naphthyl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group or a 4 to 8-membered heterocyclic group;

$R^T$  represents a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group or a  $C_{2-6}$  alkynyl group;

provided that  $T^{2x}$  and  $R^T$  each may independently have 1 to 3 substituents selected from the substituent group T defined below)

<Substituent group T>

This group consists of: hydroxyl, cyano, a halogen atom,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 5 to 10-membered heteroaryl, 4 to

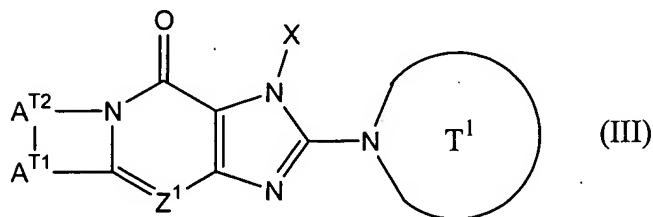
8-membered heterocyclic ring, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> alkylthio, C<sub>2-7</sub> alkoxy carbonyl group, etc.

The <substituent group S> preferably consists of:

- (1) a halogen atom,
- (2) a hydroxyl group,
- (3) a cyano group,
- (4) a carboxyl group,
- (5) a trifluoromethyl group,
- (6) a trifluoromethoxy group,
- (7) an amino group,
- (8) a C<sub>1-6</sub> alkyl group,
- (9) a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group,
- (10) a C<sub>2-6</sub> alkenyl group,
- (11) a C<sub>2-6</sub> alkynyl group,
- (12) a phenyl group, and
- (13) a C<sub>1-6</sub> alkoxy group.

As used herein, the phrase "C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents" in the substituent group B defined above refers to a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" which may have one or more groups selected from the substituents referred to in the phrase "which may have one or more substituents" at replaceable positions. Preferably, the "C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents" refers to a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or two substituents selected from the group consisting of a cyano group, a carboxyl group, a C<sub>2-7</sub> alkoxy carbonyl group, a group represented by the formula -NR<sup>3T</sup>COR<sup>4T</sup>, a group represented by the formula -CONR<sup>3T</sup>R<sup>4T</sup> (where R<sup>3T</sup> and R<sup>4T</sup> each independently represent a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group), and a C<sub>1-6</sub> alkoxy group.

In formula (I) indicated above, the phrase "when Z<sup>2</sup> represents a group of the formula -CR<sup>2</sup>=, R<sup>1</sup>, and R<sup>2</sup> may in combination form a 5 to 7-membered ring" means that compounds represented by formula (I) indicated above includes compounds (III) represented by the formula:



(where Z<sup>1</sup>, X, and T<sup>1</sup> are as defined above; A<sup>T1</sup> represents an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a methylene group which may have one or more substituents, or a nitrogen atom which may have one or more substituents; A<sup>T2</sup> represents a C<sub>2-6</sub> alkylene group which may have one or more substituents). In formula (III) shown above,

A<sup>T1</sup> preferably represents an oxygen atom, and A<sup>T2</sup> preferably represents a C<sub>2-4</sub> alkylene group.

As used herein, the phrase “cyanobenzyl group” refers to a benzyl group having one cyano group, and specifically, includes, for example, a 2-cyanobenzyl group, a 3-cyanobenzyl group, and a 4-cyanobenzyl group.

5 As used herein, the phrase “fluorocyanobenzyl group” refers to a benzyl group having one fluorine atom and one cyano group, and specifically, includes, for example, a 2-cyano-4-fluorobenzyl group and a 2-cyano-6-fluorobenzyl group.

As used herein, the phrase “carbamoylphenyloxy group” refers to a phenyloxy group having a group represented by the formula -CONH<sub>2</sub>, and specifically, includes, for example, a 10 2-carbamoylphenyloxy group, a 3-carbamoylphenyloxy group, and a 4-carbamoylphenyloxy group.

As used herein, the phrase “phenyloxy” and “phenoxy” are equivalent.

Herein, there is no limitation on the type of “salts” as long as salts are pharmaceutically acceptable and derived from any compound of the present invention. Such salts include, for 15 example, inorganic acid salts, organic acid salts, inorganic base salts, organic base salts, and acidic or basic amino acid salts.

Examples of preferred inorganic acid salts include hydrochloride, hydrobromide, sulfate, nitrate, and phosphate. Examples of preferred organic salts include acetate, succinate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, lactate, stearate, benzoate, methanesulfonate, and p-toluene sulfonate.

20 Examples of preferred inorganic base salts include: alkali metal salts such as sodium salts and potassium salts; alkaline earth metal salts such as calcium salts and magnesium salts; aluminum salts; and ammonium salts. Examples of preferred organic base salts include diethylamine salts, diethanolamine salts, meglumine salts, and N,N'-dibenzylethylenediamine salts.

25 Examples of preferred acidic amino acid salts include aspartate and glutamate. Examples of preferred basic amino acid salts include arginine salts, lysine salts, and ornithine salts.

As used herein, the phrase “enhancing the effects of active circulating GLP-1 and/or active circulating GLP-2” means that the effects of active circulating GLP-1 and/or active 30 circulating GLP-2 are enhanced due to increased blood levels of these peptides, which results from their enhanced secretion or suppressed degradation.

As used herein, the phrase “enhancing the effects of active circulating GLP-2” means that the effects of active circulating GLP-2 are enhanced due to the increased blood level of this peptide, which results from its enhanced secretion or suppressed degradation.

35 The effects of active circulating GLP-1 include: enhancing secretion of insulin in a glucose-dependent manner; enhancing biosynthesis of insulin; suppressing secretion of



glucagon; promoting  $\beta$  cell renewal; activating glycogen synthase in the liver; suppressing food intake; suppressing weight gain; suppressing gastric emptying; and suppressing gastric acid secretion.

The effects of active circulating GLP-2 include: promoting growth of intestinal  
 5 epithelial cells; promoting growth of epithelial cells in the gastrointestinal tract; suppressing apoptosis of epithelial cells in the gastrointestinal tract; maintaining the gastrointestinal barrier function; enhancing glucose absorption; suppressing secretion of gastric acid; and enhancing blood flow in the gastrointestinal tract.

The phrase "enhancing the effect(s)" means enhancing the effects described above.

10 As used herein, the "biguanide agent" refers, for example, to phenformin, metformin, and buformin, which are agents that have the following effects: suppressing gluconeogenesis and glycogenolysis in the liver; potentiating the susceptibility of skeletal muscle to insulin; suppressing glucose absorption in the intestinal tract; and decreasing weight by suppressing food intake. A preferred biguanide agent is metformin.

15 Herein, the "disease which is associated with active circulating GLP-1 and/or active circulating GLP-2" include, for example, diabetes, obesity, hyperlipidemia, hypertension, arteriosclerosis, and gastrointestinal diseases.

Herein, the "disease which is associated with active circulating GLP-2" includes, for example, gastrointestinal diseases.

20 As used herein, the phrase "and/or" means both "and" and "or".

(S)-1-((3-hydroxy-1-adamantyl)amino)acetyl-2-cyanopyrrolidine can be produced by the method described in US Patent No. 6166063.

(S)-1-(2-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)ethyl-aminoacetyl)-2-cyanopyrrolidine can be produced by the method described in US Patent No. 6011155.

25 Isoleucine thiazolidide, isoleucine pyrrolidide, and valine pyrrolidide can be produced according to the method described in US Patent No. 6548481.

The compound represented by formula (II) indicated herein can be produced by the method described below in [Typical synthesis methods] or any one of the methods described in US Patent Application Publication No. 2002/0161001; US Patent Application Publication No.  
 30 2003/0105077; and US Patent Application Publication No. 2002/0198205.

[Typical synthesis methods]

Representative methods for producing compounds of the present invention, represented by formulae (I) and (II) above are described below.

35 Each symbol in the production methods is defined below.  $R^{31}$  to  $R^{42}$ , n, m,  $R^1$ ,  $R^2$ , X,  $A^0$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $R^A$ , and  $T^1$  are the same as defined above.

$U^1$ ,  $U^3$  and Hal each independently represent a leaving group such as a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a methanesulfonyloxy group, or a *p*-toluenesulfonyloxy group.

$R^{p1}$ ,  $R^{p2}$ , and  $R^{p3}$  each independently represent an -NH-protecting group such as a pivalyloxymethyl group and a trimethylsilylethoxymethyl group.

5  $R^{p4}$  represents a hydroxyl group-protecting group such as a *t*-butyldimethylsilyl group and a *t*-butyldiphenylsilyl group.

$R^{p5}$  represents an NH-protecting group such as N,N-dimethylsulfamoyl, trityl, benzyl, and *t*-butoxycarbonyl.

10  $U^2$  and  $U^4$  each independently represent a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a methanesulfonyloxy group, a *p*-toluenesulfonyloxy group, a group represented by the formula  $-B(OH)_2$ , a 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl group, or a group represented by the formula  $-Sn(R^Z)_3$  (where  $R^Z$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group).

15  $R^{x2}$  is a group represented by the formula  $-O-A^2$ , a group represented by the formula  $-S-A^2$ , a group represented by the formula  $-N(R^A)A^2$ , or a 4- to 8-membered heterocyclic group which may have one or more substituents (for example, 1-pyrrolidinyl, 1-morpholinyl, 1-piperazinyl, or 1-piperidyl), etc.

20  $R^{x3}$  represents a group of the formula  $-A^0-A^1-A^2$ , such as a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkenyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkynyl group which may have one or more substituents, and a  $C_{6-10}$  aryl group which may have one or more substituents.

25  $A^{2COOR}$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, each of which contains an ester group.

$A^{2COOH}$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group,  $C_{6-10}$  aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, each of which contains a carboxylic acid.

30  $A^{2NO2}$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, each of which contains a nitro group.

35  $A^{2NH2}$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl

group, each of which contains an amino group.

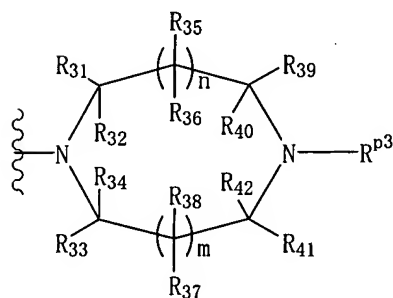
$A^{2CN}$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, each of which contains a nitrile group.

$A^{CONH2}$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group,  $C_{6-10}$  aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, each of which contains a carboxylic amide group.

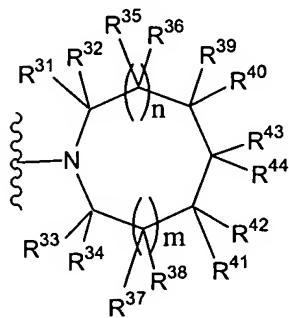
M represents  $-MgCl$ ,  $-MgBr$ ,  $-Sn(R^Z)_3$  (where  $R^Z$  is as defined above), etc.

The term "room temperature" refers to a temperature of about 20 to about 30°C.

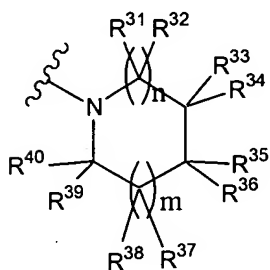
$T^{1a}$  is defined as the group represented by  $T^1$ , or represents a group of the formula:



a group represented by the formula:



(where  $R^{31}$  to  $R^{44}$  are as defined above, except that any one of  $R^{31}$  to  $R^{44}$  represents  $-NH-R^{p3}$ ), or a group represented by the formula:



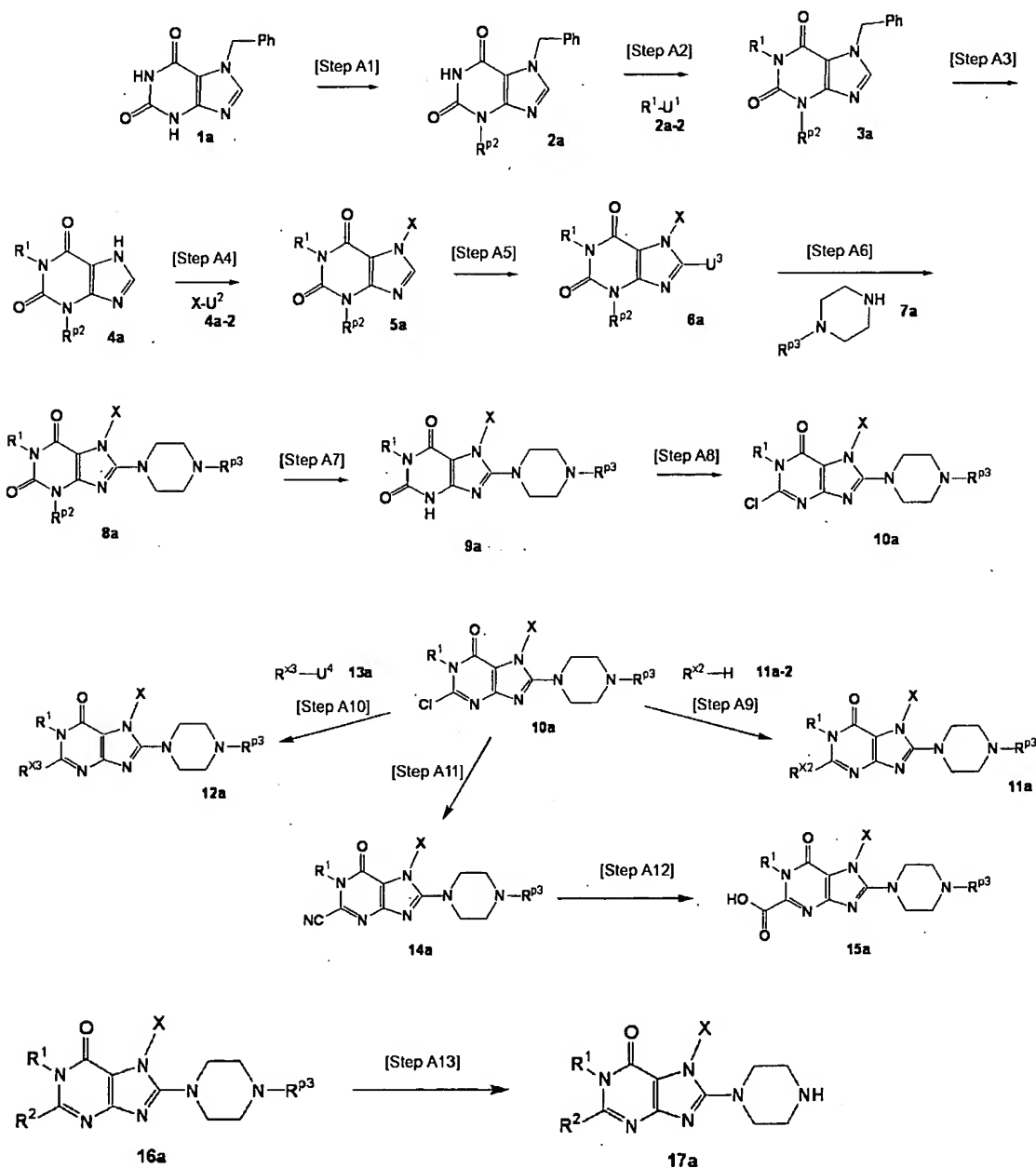
(where  $R^{31}$  to  $R^{40}$  are as defined above, except that any one of  $R^{31}$  to  $R^{40}$  represents  $-NH-R^{p3}$ ).

s represents 1 to 4.

$R^{51}$  to  $R^{54}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{6-10}$  aryl group.

In examples of reactions represented by the following reaction schemes, unless otherwise specified, quantities of reagents, catalysts, and others, to be used (equivalent, weight%, and weight ratio) are represented as ratios to a main compound in each reaction scheme. A main compound refers to a compound represented by a chemical formula in the reaction scheme and having the backbone of compounds of the present invention.

#### Production method A



## [Step A1]

In this step, an -NH-protecting reagent is reacted with compound (1a) [CAS No. 56160-64-6] to give compound (2a). The reaction conditions are selected depending on the type of -NH-protecting reagent to be used. The reaction may be performed under conditions that are generally used to introduce a protecting group using the reagent.

An -NH-protecting reagent can be a reagent that is generally used to introduce an -NH-protecting group. Specifically, such -NH-protecting reagents include, for example, chloromethyl pivalate. It is preferable to use 1 to 2 equivalents of a protecting reagent. Solvents for the reaction include acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane. N,N-dimethylformamide is preferably used.

The reaction can be achieved in the presence of a base. Examples of bases to be used in the reaction include cesium carbonate, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, and sodium hydride. Sodium hydride is preferably used. In this case, a base is preferably used in an amount of 1 to 5 equivalents. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C. A preferred reaction temperature is room temperature.

## [Step A2]

In this step, compound (2a) is reacted with compound (2a-2) to give compound (3a).

Compound (2a-2) can be any compound that is an electrophilic reagent such as an alkyl halide. Specific examples include alkyl halides such as iodomethane, iodoethane, iodopropane, and benzyl bromide; alkenyl halides such as allyl bromide and 1-bromo-3-methyl-2-butene; and alkynyl halides such as propargyl bromide and 1-bromo-2-butyne. One to two equivalents of an electrophilic reagent are preferably used.

Solvents for the reaction include, for example, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran, and toluene.

The reaction can be achieved in the presence or absence of a base. Examples of bases to be used in the reaction include lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, butyllithium, methyllithium, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, and potassium bis(trimethylsilyl)amide. In this case, one to two equivalents of a base are preferably used. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

## [Step A3]

In this step, the benzyl group at the 7-position is removed from compound (3a) to give compound (4a).

Specifically, compound (4a) can be prepared from compound (3a), for example, by catalytic reduction under a hydrogen atmosphere in the presence of a metal catalyst, but the reaction conditions are not limited thereto.

Specific solvents for the reaction include, for example, methanol, ethanol, propanol, acetic acid, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran, and toluene. Examples of metal catalysts include palladium carbon, platinum oxide, and Raney nickel. A metal catalyst is preferably used at 0.5 to 50 weight%. A preferred hydrogen pressure is 1 to 5 atm. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

#### [Step A4]

In this step, compound (4a) is reacted with compound (4a-2) to give compound (5a).

Specific examples of compound (4a-2) are: alkyl halides such as iodomethane, iodoethane, iodopropane, and benzyl bromide; alkenyl halides such as allyl bromide and 1-bromo-3-methyl-2-butene; or alkynyl halides such as propargyl bromide and 1-bromo-2-butyne. These halides are preferably used in an amount of one to two equivalents.

Solvents for the reaction include dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran, and toluene.

The reaction can be carried out in the presence or absence of a base. Examples of bases to be used in the reaction include lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, butyllithium, methyllithium, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, and potassium bis(trimethylsilyl)amide. In this case, 1 to 4 equivalents of a base are preferably used. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

Compound (5a) can be obtained by reacting compound (4a) with compound (4a-2) in the presence of a copper catalyst and a base. In this case, it is preferable to use 0.1 to 2 equivalents of a copper catalyst and 1 to 10 equivalents of a base.

In this reaction, compound (4a-2) may be arylboronic acid, heteroarylboronic acid, or such, in which X is a C<sub>6-10</sub> aryl group which may have one or more substituents or a 5- to 10-membered heteroaryl group which may have one or more substituents, and U<sup>2</sup> is -B(OH)<sub>2</sub> or such. One to three equivalents of compound (4a-2) are preferably used.

In this case, reaction solvents include dichloromethane, chloroform, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, toluene, pyridine, N,N-dimethylformamide, and N-methylpyrrolidone.

Bases include triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, and N,N-dimethylaminopyridine. Copper catalysts include copper (II) acetate, copper (II) trifluoroacetate, copper (II) chloride, and copper (II) iodide. The reaction can be conducted at a

temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step A5]

In this step, compound (5a) is reacted with a halogenating agent to give compound (6a).

Specific examples of halogenating agents include, for example, N-chlorosuccinimide,  
5 N-bromosuccinimide, and N-iodosuccinimide. A halogenating agent is preferably used in an amount of 1 to 4 equivalents.

Solvents for the reaction include acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

10 [Step A6]

In this step, compound (6a) is reacted with compound (7a) to give compound (8a). In this case, 1 to 4 equivalents of compound (7a) are preferably used.

The reaction can be carried out, for example, in a solvent such as tetrahydrofuran, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, methanol, ethanol, 1,4-dioxane,  
15 toluene, and xylene, or in the absence of a solvent. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 200°C in the presence or absence of a base. Examples of a base include triethylamine, potassium carbonate, and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecene. In this case, 1 to 4 equivalents of a base are preferably used.

[Step A7]

20 In this step, the -NH-protecting group at the 3-position of compound (8a) is removed to give compound (9a). The reaction conditions are selected depending on the type of -NH-protecting group to be removed. The deprotection reaction may be preformed under conditions that are generally used for the protecting group.

For example, when R<sup>p2</sup> is a pivalyloxymethyl group, the reaction can be carried out in  
25 methanol, or a mixed solution of methanol and tetrahydrofuran, using a base such as sodium methoxide, sodium hydride, or 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecene at a temperature of 0°C to 150°C. In this case, 0.1 to 2 equivalents of a base are preferably used.

Alternatively, when R<sup>p2</sup> is a trimethylsilylethoxymethyl group, the reaction can be carried out in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone,  
30 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane, using a fluoride reagent such as tetrabutyl ammonium fluoride or cesium fluoride at a temperature of 0°C to 150°C. In this case, 1 to 5 equivalents of a fluoride reagent are preferably used.

[Step A8]

In this step, compound (9a) is chlorinated to give compound (10a).

35 There are no particular limitations on the reaction conditions, and the reaction can be conducted under standard conditions for chlorination. For example, the reaction can be carried

out at a temperature ranging from 0°C to 150°C in a solvent such as phosphorus oxychloride. In this case, it is preferable to use a 10 to 200 times amount of halogenating agent by weight.

When  $R^{p3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group or such, which is removed under the above-described conditions using phosphorus oxychloride or such, the protecting group should be reintroduced.

There are no particular limitations on the reaction conditions for the protection. In the case of the *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using an -NH- protection reagent such as di-*t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane in the presence of a base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, or triethylamine at 0 to 150°C.

#### [Step A9]

In this step, compound (10a) is reacted with compound (11a-2) to give compound (11a).

Compound (11a-2) includes alcohol compounds or phenol compounds represented by  $A^2-OH$ , amine compounds represented by  $A^2(R^A)NH$  or such, and thiol compounds represented by  $A^2-SH$ . In this case, compound (11a-2) is preferably used in an amount of 1 to 10 equivalents or 5 to 100 times by weight.

Solvents for the reaction include acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, methanol, and ethanol.

The reaction can be carried out in the presence or absence of a base. Bases to be used in the reaction include lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, butyllithium, methyllithium, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, potassium bis(trimethylsilyl)amide, and triethylamine. In this case, 1 to 10 equivalents of a base is preferably used. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

#### [Step A10]

In this step, compound (10a) is reacted with compound (13a) in the presence of a metal catalyst to give compound (12a). In this case, 1 to 50 equivalents of compound (13a) are preferably used.

Solvents for the reaction include acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, methanol, and ethanol.

Metal catalysts include palladium catalyst and copper catalyst. Palladium catalysts include tetrakis triphenylphosphine palladium, palladium acetate, and dibenzylideneacetone palladium. Copper catalyst include copper iodide. It is preferable to use 0.01 to 2 equivalents



of a metal catalyst.

The reaction can be conducted in the presence of an organophosphorous ligand. When the reaction is carried out in the presence of an organophosphorous ligand, examples of the ligands include *o*-tolyl phosphine and diphenylphosphinoferrocene. In this case, it is preferable to use 1 to 5 equivalents of an organophosphorous ligand to the metal catalyst.

The reaction can be carried out in the presence or absence of a base. Bases to be used in the reaction include lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, potassium phosphate, lithium bis trimethylsilyl amide, sodium bis trimethylsilyl amide, potassium bis trimethylsilyl amide, and triethylamine. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step A11]

In this step, compound (10a) is reacted with a cyanidation reagent to give compound (14a).

Specifically, cyanidation reagents include, for example, sodium cyanide and potassium cyanide. It is preferably used in an amount of 1 to 20 equivalents.

Solvents for the reaction include, for example, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, methanol, and ethanol. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step A12]

In this step, the cyano group of compound (14a) is hydrolyzed to give compound (15a). There are no particular limitations on the reaction conditions, and the reaction can be carried out under conditions generally used for the conversion of a cyano group to a carbamoyl group by hydrolysis.

Solvents for the reaction include N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, methanol, ethanol, and a mixed solvent of tetrahydrofuran and methanol.

The reaction can be carried out in the presence or absence of a base. When a base is used, the reaction can be carried out using an aqueous solution of a base such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, or ammonia. The reaction can be achieved after adding an aqueous solution of hydrogen peroxide (preferably an aqueous solution of 30% hydrogen peroxide).

The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

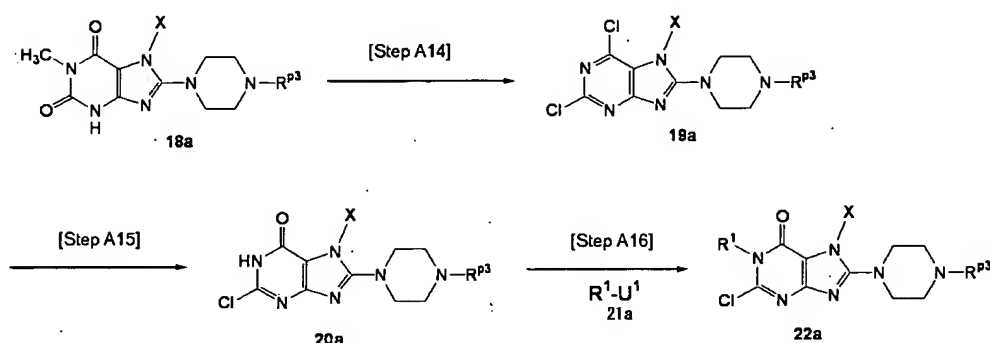
[Step A13]

In this step, R<sup>P3</sup> of compound (16a) is removed to give compound (17a). Compounds (11a), (12a), (14a), (15a), and others can be used as compound (16a).

The deprotection reaction for  $R^{p3}$  can be carried out under standard reaction conditions for removing an -NH-protecting group.

For example, when  $R^{p3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out in the presence of an acid such as an anhydrous methanol solution of hydrogen chloride, an anhydrous ethanol solution of hydrogen chloride, an anhydrous dioxane solution of hydrogen chloride, trifluoroacetic acid, or formic acid.

An alternative method for producing compound (10a) is described below.



#### [Step A14]

In this step, compound (18a) is chlorinated to give compound (19a). There are no particular limitations on the reaction conditions, and the reaction can be conducted under standard conditions for chlorination. For example, the reaction can be carried out in a solvent such as phosphorus oxychloride at a temperature ranging from 0°C to 150°C. Preferably 10 to 200 times by weight of chlorination reagent is used.

When  $R^{p3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group or such, which is removed under the above-described condition using phosphorus oxychloride or such, the protecting group should be reintroduced.

There are no particular limitations on the reaction conditions for the protection, and when  $R^{p3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using an -NH- protection reagent such as di-*t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane, in the presence of a base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, or triethylamine at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

#### [Step A15]

In this step, compound (19a) is partially hydrolyzed to give compound (20a). The reaction is carried out in the presence of a base such as sodium acetate, potassium carbonate, or sodium hydroxide. One to ten equivalents of a base are preferably used. Solvents for the

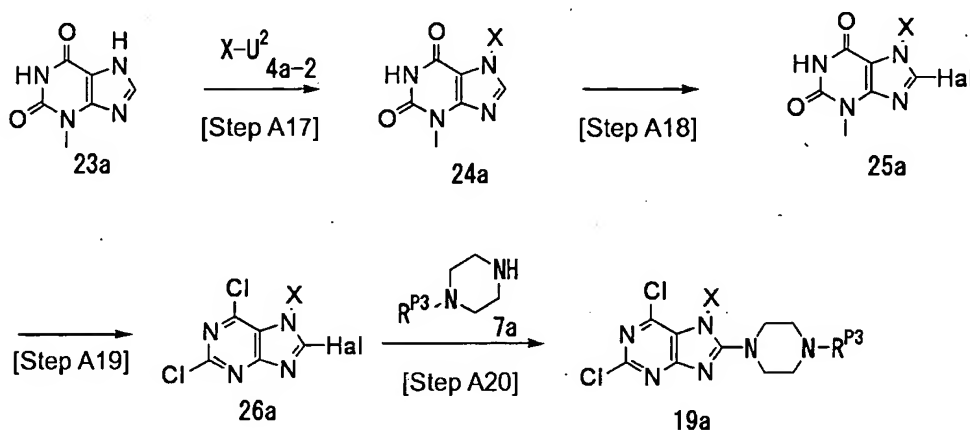
reaction include dimethyl sulfoxide, N-methylpyrrolidone, tetrahydrofuran, water, and mixtures thereof. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

[Step A16]

In this step, compound (20a) is reacted with compound (21a) to give compound (22a).

- 5 The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A.

An alternative method for producing compound (19a) is described below.



[Step A17]

- 10 In this step, a substitution reaction is carried out using compound (23a) [CAS No. 1076-22-8] and compound (4a-2) to give compound (24a).

The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

[Step A18]

- 15 In this step, compound (24a) is reacted with a halogenating agent to give compound (25a).

The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A5] of production method A.

[Step A19]

- 20 In this step, compound (25a) is chlorinated to give compound (26a).

There are no particular limitations on the reaction conditions, and compound (25a) can be reacted with phosphorus oxychloride, phosphorus pentachloride, or a mixture thereof in a solvent or in the absence of a solvent at a temperature of 0°C to 150°C. Solvents include, for example, toluene, acetonitrile, and dichloroethane.

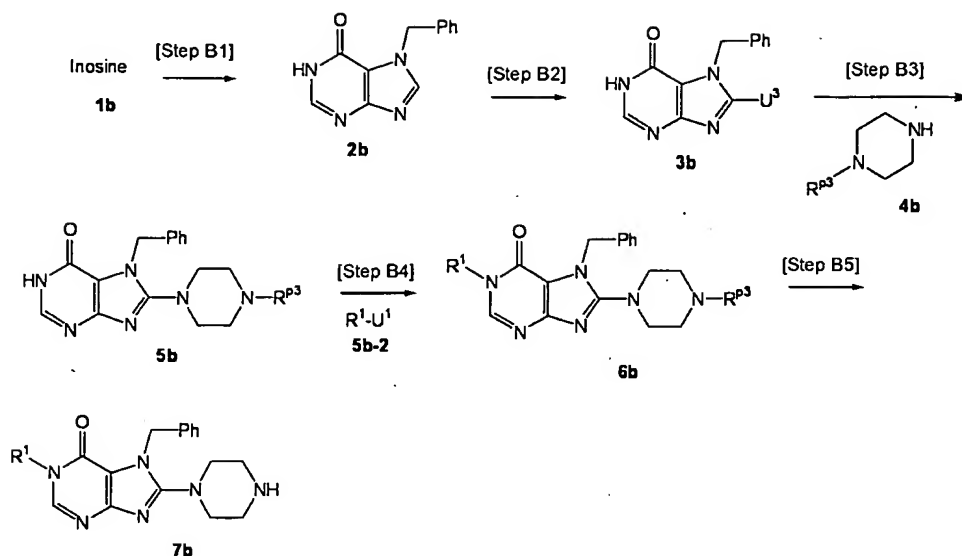
- 25 [Step A20]

In this step, compound (26a) is reacted with compound (7a) to give compound (19a).

The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of

production method A.

Production method B



[Step B1]

- 5 In this step, compound (1b) is benzylated and the sugar chain is cleaved to give compound (2b).

There are no particular limitations on the reaction conditions. Compound (2b) can be obtained by reacting compound (1b) with benzyl bromide in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, methanol, or ethanol, at a temperature of 0°C to 150°C, adding 3 to 10 equivalents of hydrochloric acid, and incubating the mixture at a temperature of 0°C to 150°C to cleave the sugar moiety. It is preferable to use 1 to 3 equivalents of benzyl bromide.

[Step B2]

- 15 In this step, compound (2b) is reacted with a halogenating agent to give compound (3b). The halogenation reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A5] of production method A.

[Step B3]

- 20 In this step, compound (3b) is reacted with compound (4b) to give compound (5b). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

[Step B4]

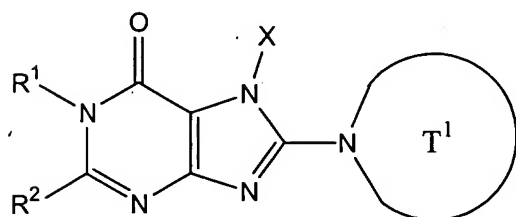
In this step, compound (5b) is reacted with compound (5b-2) to give compound (6b). The reaction can be conducted under the same condition as used in [Step A2] of production method A.

[Step B5]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (6b) is removed to give compound (7b). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method B-2

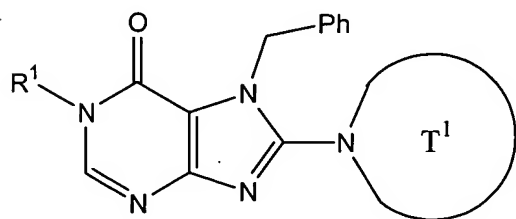
5 Compound (9b) represented by the formula:



9b

can be obtained by using compound (8b) represented by  $H-T^{1a}$ , instead of compound (7a) in [Step A6] of production method A described above under the same reaction conditions as used in [Step A6], and then appropriately applying [Step A7] to [Step A13] described above.

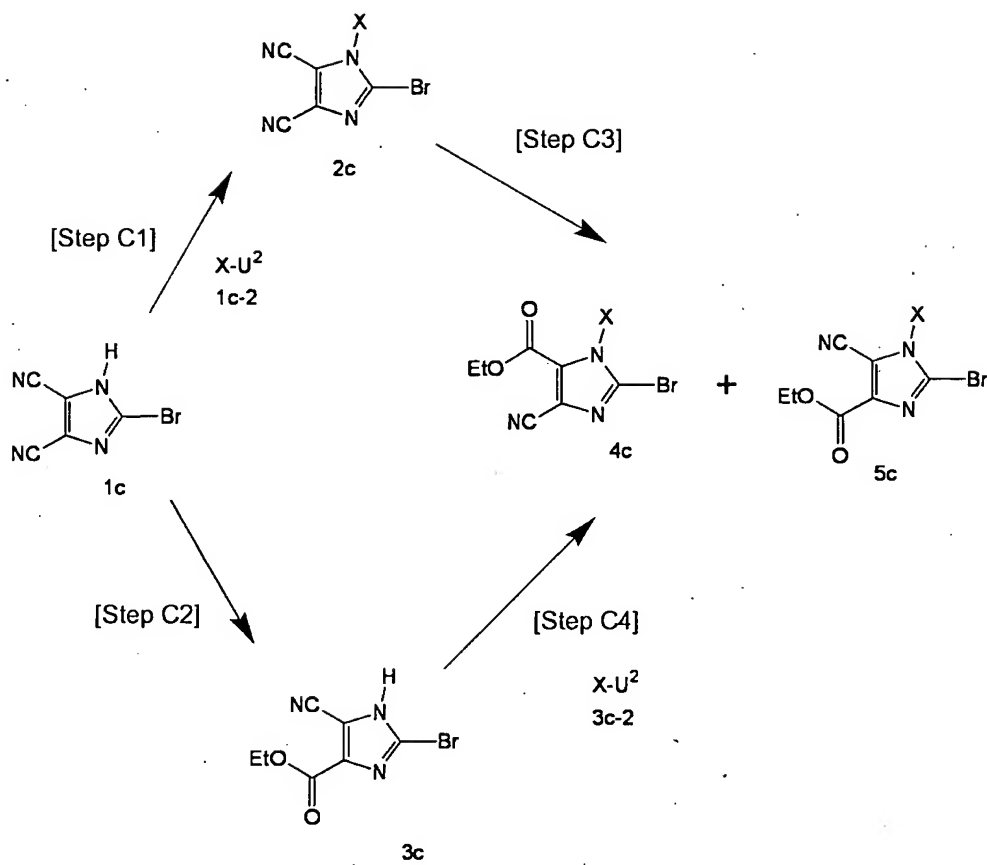
10 Compound (10b) represented by the formula:

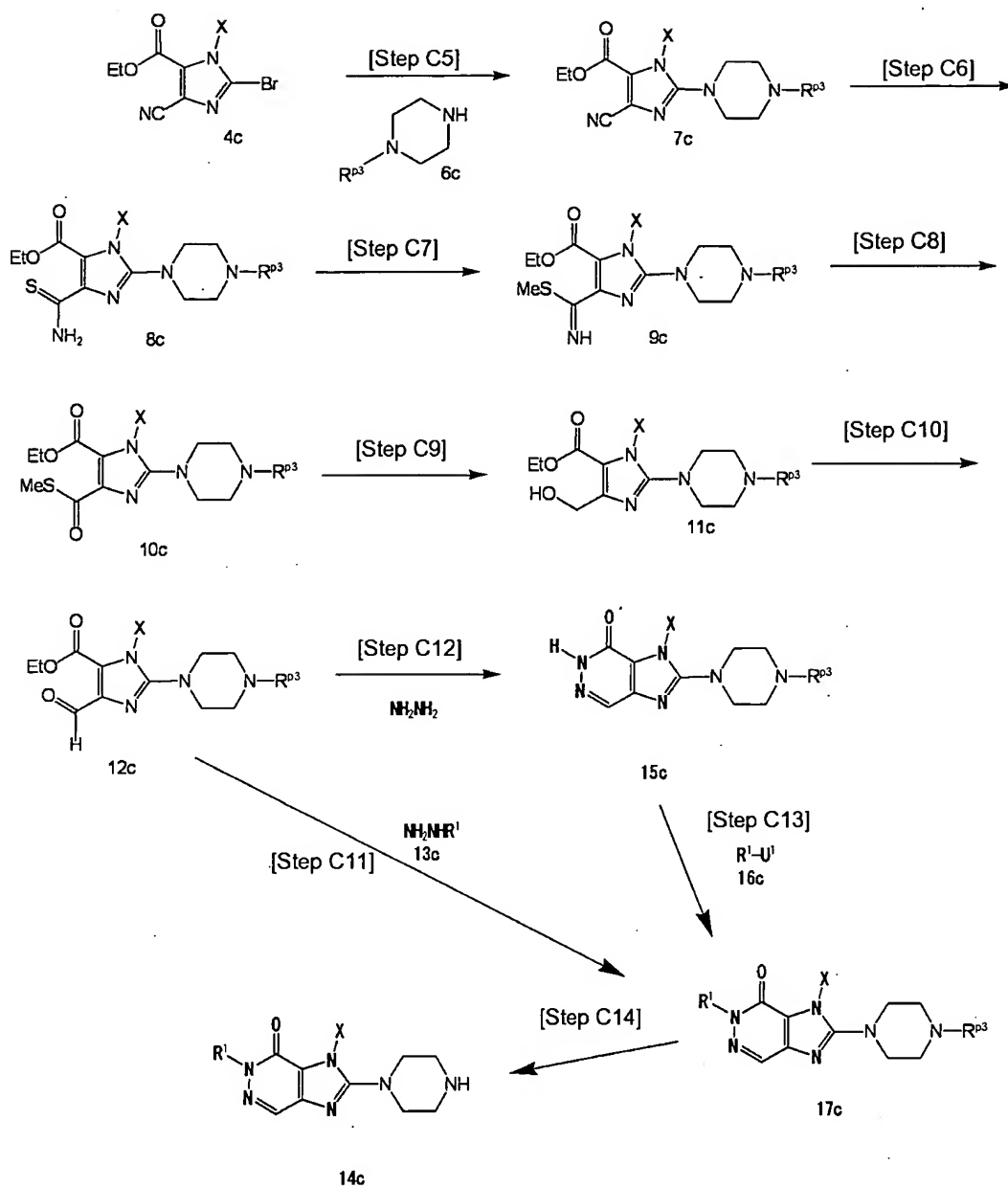


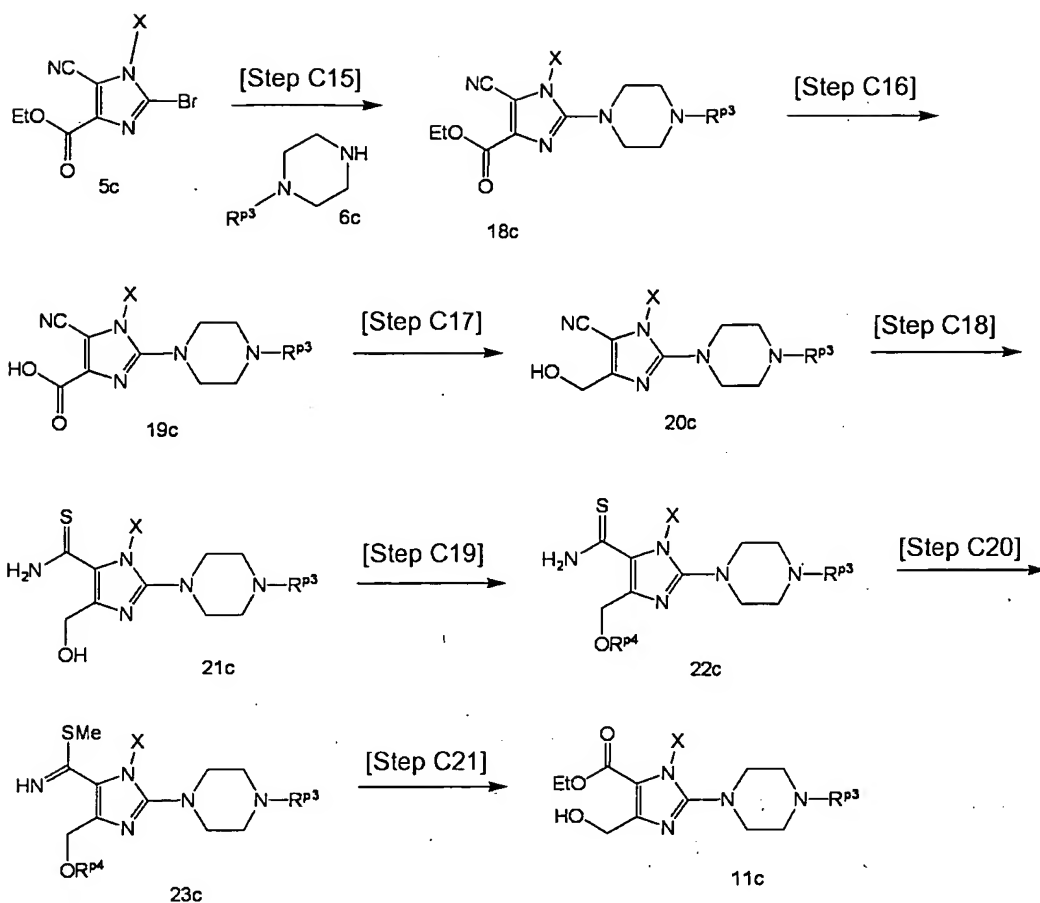
10b

can be obtained by using compound (8b) represented by  $H-T^{1a}$ , instead of compound (3b) in [Step B3] of production method B described above under the same reaction conditions as used in [Step B3] and then appropriately applying [Step B4] to [Step B6] described above. Preferable examples of compound (8b) include piperidin-3-yl carbamic acid *t*-butyl ester.

15 Production method C







## [Step C1]

In this step, compound (1c) is reacted with compound (1c-2) to give compound (2c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

## [Step C2]

In this step, compound (1c) is reacted with ethanol to give compound (3c).

Compound (3c) can be obtained, for example, by heating an ethanol solution of compound (2c) under reflux in the presence of an acid such as sulfuric acid or hydrochloric acid. However, the reaction conditions are not limited thereto. In this reaction, it is preferable to use one to two equivalents of an acid.

## [Step C3]

In this step, compound (2c) is reacted with ethanol to give compounds (4c) and (5c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step C2] of production method C.

## [Step C4]

In this step, compound (3c) is reacted with compound (3c-2) to give compounds (4c)



and (5c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

[Step C5]

In this step, compound (4c) is reacted with compound (6c) to give compound (7c).

5 The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

[Step C6]

In this step, compound (7c) is thioamidated to give compound (8c). Solvents for the reaction include methanol, ethanol, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane. Thioamidation reagents include ammonium sulfide, sodium sulfide, and hydrogen sulfide. It is preferable to use 2 to 10 equivalents of a thioamidation reagent. When hydrogen sulfide is used as the thioamidation reagent, the reaction is carried out in the presence of a base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step C7]

In this step, compound (8c) is reacted with a methylating reagent to give compound (9c). Methylating reagents include trimethyl oxonium tetrafluoroborate, methyl sulfate, methyl iodide, and trimethyl phosphite. It is preferable to use 1.0 to 1.5 equivalent of the methylating reagent.

20 When trimethyl oxonium tetrafluoroborate is used as the methylating reagent, compound (9c) can be obtained by carrying out the reaction in a halogenated solvent such as dichloromethane at a temperature ranging from 0°C to 50°C.

When methyl sulfate, methyl iodide, or trimethyl phosphite is used as the methylating reagent, compound (9c) can be obtained by carrying out the reaction in the presence of a base such as potassium carbonate, triethylamine, or N,N-diisopropylethylamine. In this case, it is preferable to use 1.0 to 1.5 equivalent of a base. Solvents for the reaction include acetone, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane. The reaction can be performed at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

[Step C8]

30 In this step, compound (9c) is hydrolyzed to give compound (10c).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the hydrolysis. The reaction can be carried out in a mixed solvent of ethanol and water in the presence of an acid such as sulfuric acid, hydrochloric acid, or *p*-toluenesulfonic acid, at a temperature ranging from 0°C to 80°C. In this case, it is preferable to use 5 to 50 equivalents of the acid.

35 When R<sup>P3</sup> is a group, such as a *t*-butoxycarbonyl group, which is removed under the above-described condition, the protecting group should be reintroduced. There are no

particular limitations on the reaction conditions for the introduction of this protecting group. When  $R^{p3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using a reagent such as *t*-butyl dicarbonate in a solvent such as dichloromethane, chloroform, N,N-dimethylformamide, or tetrahydrofuran, in the presence of a base such as pyridine, 4-aminopyridine, triethylamine, and N,N-diisopropylethylamine, at a temperature ranging from 0°C to 80°C. In this case, it is preferable to use 2 to 3 equivalents of a base.

[Step C9]

In this step, compound (10c) is reacted with a reducing agent to give compound (11c).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the reduction. The reaction can be achieved by reacting compound (10c) with hydrogen in the presence of Raney nickel in a solvent such as benzene, ethanol, 2-propanol, or acetone, at a temperature ranging from 0°C to 50°C, or alternatively reacting compound (10c) with a reducing agent such as sodium borohydride, in a solvent such as methanol, ethanol, or 2-methyl-2-propanol, or in a mixed solvent of water and tetrahydrofuran at a temperature ranging from 0°C to 50°C, or alternatively reacting compound (10c) with a reducing agent such as sodium borohydride, in the presence of 1 to 5 equivalents of a mercury salt such as mercuric acetate in a solvent such as methanol, ethanol, or 2-methyl-2-propanol at a temperature ranging from 0°C to 50°C. It is preferable to use two to three equivalents of a reducing agent.

[Step C10]

In this step, compound (11c) is subjected to an oxidation reaction to give compound (12c).

When an oxidant such as manganese dioxide, pyridinium chlorochromate, or pyridinium dichromate is used in the oxidation reaction, compound (12c) can be obtained by carrying out the reaction in a solvent such as dichloromethane or chloroform, at a temperature ranging from 20°C to 80°C. Alternatively, compound (12c) can also be obtained by carrying out the reaction under standard conditions for the oxidation of a primary alcohol to aldehyde, such as Swern oxidation. It is preferable to use 5 to 20 equivalents of an oxidant.

[Step C11]

In this step, compound (12c) is reacted with compound (13c) to give compound (17c).

In this case, it is preferable to use 2 to 10 equivalents of compound (13c).

Compound (17c) can be obtained, for example, by combining compounds (12c) and (13c) in a solvent such as methanol, ethanol, 1-methyl-2-pyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane, or in the absence of solvent, and reacting the mixture at a temperature of 20°C to 150°C. However, the reaction conditions are not limited thereto.

[Step C12]

In this step, compound (12c) is reacted with hydrazine to give compound (15c). The

reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step C11] of production method C. It is preferable to use 2 to 10 equivalents of hydrazine.

[Step C13]

5 In this step, a substitution reaction is carried out using compound (15c) and compound (16c) to give compound (17c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A. It is preferable to use 1 to 3 equivalents of compound (16c).

[Step C14]

10 In this step,  $R^3$  of compound (17c) is removed to give compound (14c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

[Step C15]

In this step, compound (5c) is reacted with compound (6c) to give compound (18c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

15 [Step C16]

In this step, compound (18c) is hydrolyzed to give compound (19c).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the hydrolysis. For example, compound (19c) can be obtained by incubating compound (18c) in the presence of a base at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

20 Solvents for the reaction include methanol, ethanol, tetrahydrofuran, water, or mixtures thereof. Bases include lithium hydroxide, sodium hydroxide, and potassium hydroxide. It is preferable to use 1 to 2 equivalents of a base.

[Step C17]

25 In this step, compound (19c) is reacted with a reducing agent to give compound (20c). The reduction can be achieved under a standard condition for the reduction of carboxylic acid to methyl alcohol.

Reducing agents include borane derivatives such as borane-tetrahydrofuran complex and borane-methyl sulfide complex, and sodium borohydride. It is preferable to use 5 to 30 equivalents of a reducing agent.

30 When a borane derivative is used as a reducing agent, compound (20c) can be obtained by carrying out the reaction using a solvent such as 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane at a temperature ranging from -78°C to 35°C.

35 Alternatively, when sodium borohydride is used as a reducing agent, first, compound (19c) is reacted with an activator such as isobutyl chloroformate, at a temperature ranging from -78°C to 20°C, then reacted with a reducing agent such as sodium borohydride at a temperature ranging from -78°C to 35°C, to obtain compound (20c). Solvents for the reaction include

1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane.

[Step C18]

In this step, compound (20c) is thioamidated to give compound (21c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step C6] of production method C.

5 [Step C19]

In this step, compound (21c) is reacted with a silylating agent in the presence of a base to give compound (22c).

Solvents for the reaction include dichloromethane, N,N-dimethylformamide, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane. Bases include imidazole, pyridine, 10 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, and N,N-diisopropylethylamine. Silylating agents include *t*-butyldimethylchlorosilane, and *t*-butylchlorodiphenylsilane. It is preferable to use 1.0 to 1.5 equivalent of a base and 1.0 to 1.5 equivalent of a silylating agent. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 80°C.

[Step C20]

15 In this step, compound (22c) is methylated to give compound (23c).

The reaction can be conducted under the same condition as used in [Step C7] of production method C.

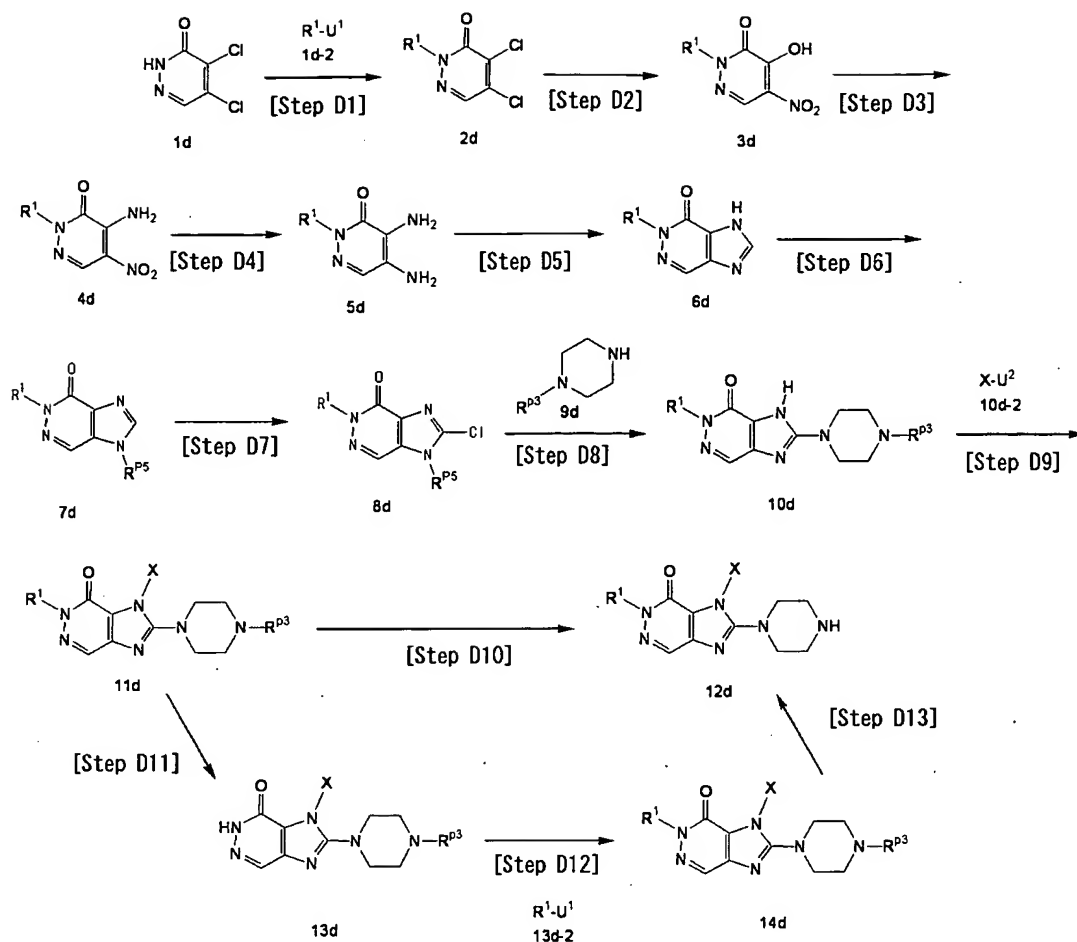
[Step C21]

In this step, compound (23c) is hydrolyzed to give compound (24c).

20 There are no particular limitations on the reaction conditions for the hydrolysis. Compound (24c) can be obtained by carrying out the reaction in a mixed solvent of ethanol and water in the presence of an acid such as sulfuric acid, hydrochloric acid, or *p*-toluenesulfonic acid, at a temperature ranging from 50°C to 100°C.

When such a reaction results in removal of  $-R^{p3}$ ,  $-NH-$  is re-protected through a protection reaction. Specifically, for example, when  $R^{p3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using a reagent such as *t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as dichloromethane, chloroform, N,N-dimethylformamide, or tetrahydrofuran, in the presence of a base such as pyridine, 4-aminopyridine, triethylamine, or N,N-diisopropyl ethylamine, at a temperature ranging from 0°C to 80°C. However, the reaction is not limited thereto.

30 Production method D



## [Step D1]

In this step, compound (1d) is reacted with compound (1d-2) to give compound (2d).

Specifically, compound (1d-2) includes, for example, alkyl halides such as iodomethane, iodoethane, iodopropane, benzyl bromide, 2-bromoacetophenone; chloromethyl benzyl ether, and bromoacetonitrile; alkenyl halides such as allyl bromide and 1-bromo-3-methyl-2-butene; and alkynyl halides such as propargyl bromide and 1-bromo-2-butyne. It is preferable to use 1 to 1.5 equivalent of compound (1d-2).

Solvents for the reaction include N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, and dichloromethane. The reaction can be carried out in the presence or absence of a base. Bases to be used in the reaction include 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecene, triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, and sodium hydride. In this case, it is preferable to use 1 to 1.5 equivalent of the base. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

## [Step D2]

In this step, compound (2d) is reacted with a nitrite salt to give compound (3d).

Solvents for the reaction include a mixed solvent of water and a solvent from N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, and 1,4-dioxane. Nitrite salts include sodium nitrite and potassium nitrite. It is preferable to use 3 to 5 equivalents of a nitrite. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 120°C.

[Step D3]

In this step, compound (3d) is reacted with ammonia to give compound (4d). It is preferable to use 10 to 20 equivalents of ammonia.

The reaction can be carried out in a solvent such as methanol, ethanol, or 1,4-dioxane at a temperature ranging from 20°C to 200°C.

[Step D4]

In this step, compound (4d) is subjected to catalytic reduction under hydrogen atmosphere or in the presence of 2 to 3 equivalents of hydrazine using a metal catalyst to give compound (5d).

Solvents for the reaction include methanol, ethanol, N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, water, or a mixed solvent thereof. Metal catalysts include palladium carbon, platinum oxide, and Raney nickel. It is preferable to use a metal catalyst in the amount of 0.5 to 10% by weight. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step D5]

In this step, compound (5d) is reacted with an orthoformate ester to give compound (6d).

The reaction is carried out in the presence of a carboxylic anhydride such as acetic anhydride. Orthoformate esters include methyl orthoformate, and ethyl orthoformate. It is preferable to use 1 to 20 times as much orthoformate ester by weight and 3 to 10 equivalents of carboxylic anhydride. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 200°C.

[Step D6]

In this step, the NH group at the 1-position of compound (6d) is protected to give compound (7d).

Protecting reagents include N,N-dimethylsulfamoyl chloride, trityl chloride, di-*t*-butyl dicarbonate, and benzyl bromide. It is preferable to use 1 to 1.5 equivalent of a protecting reagent. Solvents for the reaction include dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, toluene, N,N-dimethylformamide, and tetrahydrofuran. Bases include pyridine, 4-dimethylaminopyridine, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecene, triethylamine, and N,N-diisopropylethylamine. In typical cases, it is preferable to use 1.2 equivalents of a base.

However, when the protecting reagent is di-*t*-butyl dicarbonate, 0.005 to 0.1 equivalent of 4-dimethylaminopyridine is used preferably. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 200°C.

[Step D7]

5 In this step, compound (7d) is chlorinated to give compound (8d).

There are no particular limitations on the reaction conditions. For example, the reaction is carried out as follows. Compound (7d) is reacted with a base at a temperature ranging from -100°C to 20°C, and then a chlorinating reagent is reacted thereto. This reaction produces compound (8d). Compound (8d) can also be obtained by reacting compound (7d)  
10 with a base in the presence of a chlorination reagent. Solvents for the reaction include, for example, diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, and 1,4-dioxane. Bases include *n*-butyllithium, *t*-butyllithium, lithium diisopropylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, and magnesium diisopropylamide. It is preferable to use 1 to 1.5 equivalent of a base. Chlorinating reagents include hexachloroethane, and N-chloro succinimide. It is preferable to  
15 use 1 to 3 equivalents of a chlorination reagent.

[Step D8]

In this step, compound (8d) is reacted with compound (9d) to give compound (10d). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

20 [Step D9]

In this step, a substitution reaction is carried out using compound (10d) and compound (10d-2) to give compound (11d). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

[Step D10]

25 In this step, R<sup>P3</sup> of compound (11d) is removed to give compound (12d). The reaction can be conducted under the same condition as used in [Step A13] of production method A.

[Step D11]

In this step, the group at the 5-position of compound (11d) is obtained by dealkylation to give compound (13d). There are no particular limitations on the reaction conditions for the  
30 dealkylation. For example, such a reaction can be achieved as follows:

When R<sup>1</sup> is a benzyloxymethyl group, compound (11d) is reacted with 3 to 10 equivalents of boron tribromide, boron trichloride, or such in a solution such as dichloromethane at a temperature ranging from -100°C to 20°C. This reaction produces compound (13d).

When such a reaction results in removal of R<sup>P3</sup>, -NH- is re-protected through a  
35 protection reaction. Specifically, for example, when R<sup>P3</sup> is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using a reagent such as di-*t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as

dichloromethane, chloroform, N,N-dimethylformamide, or tetrahydrofuran, in the presence of a base such as pyridine, 4-aminopyridine, triethylamine, or N,N-diisopropylethylamine, at a temperature ranging from 0°C to 80°C. However, the reaction is not limited thereto.

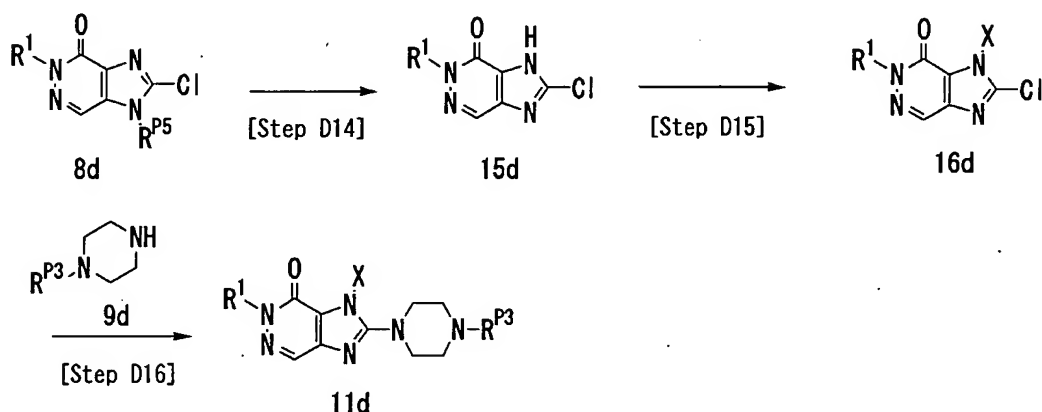
[Step D12]

5 In this step, compound (13d) is reacted with compound (13d-2) to give compound (14d). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step D1] of production method D.

[Step D13]

10 In this step, R<sup>P3</sup> of compound (14d) is removed to give compound (12d). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

An alternative method for producing compound (11d) is described below.



[Step D14]

In this step, compound (8d) is deprotected to give compound (15d).

15 The deprotection can be achieved under standard reaction conditions depending on the type of protecting group. For example, in the case of a *t*-butoxycarbonyl group, the deprotection can be achieved by carrying out the reaction using a base such as sodium hydroxide, potassium carbonate, and ammonia, in tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide, methanol, ethanol, water, or a mixed solvent thereof at a temperature ranging from 0°C to 100°C. When a solvent and a base are added after chlorination in the previous step, the deprotection can be achieved without isolating compound (8d).

[Step D15]

25 In this step, X is introduced into compound (15d) to give compound (16d). The reaction can be conducted using X-U<sup>2</sup> under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

An alcohol (X-OH) can be introduced using Mitsunobu's reaction. Specifically, compound (16d) can be obtained by reacting an alcohol (X-OH) with an azodicarboxylic acid



dialkyl ester and triphenylphosphine in a solvent such as tetrahydrofuran, at a temperature ranging from  $-70^{\circ}\text{C}$  to  $50^{\circ}\text{C}$ .

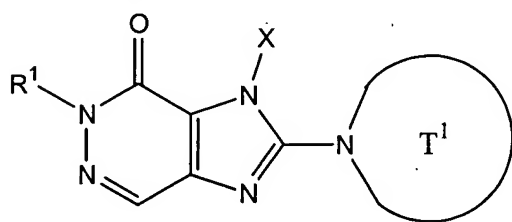
[Step D16]

In this step, compound (16d) is reacted with compound (9d) to give compound (11d).

5 The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

Production method E

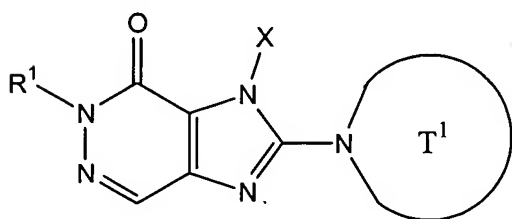
Compound (1e) represented by the formula:



1e

10 can be obtained by using compound (8b) represented by  $\text{H-T}^{1a}$ , instead of compound (6c), in [Step C5] or [Step C15] of production method C described above under the same reaction conditions as used in [Step C5], and then appropriately applying [Step C6] to [Step C21] described above.

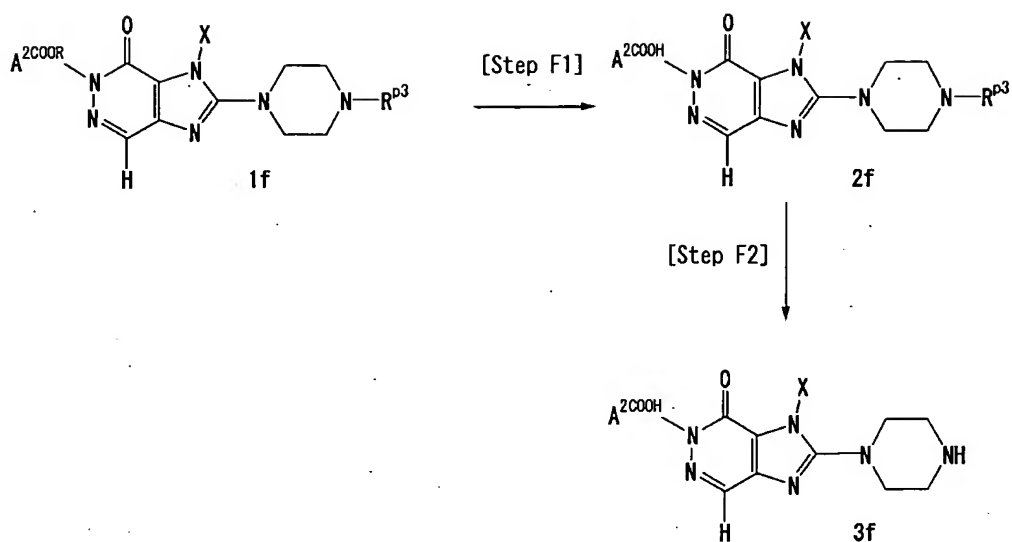
Compound (1e) represented by the formula:



1e

15 can be obtained by using compound (8b) represented by  $\text{H-T}^{1a}$ , instead of compound (9d) in [Step D8] of production method D described above under the same reaction conditions as used in [Step D8], and then appropriately applying [Step D9] to [Step D13] described above.

Production method F



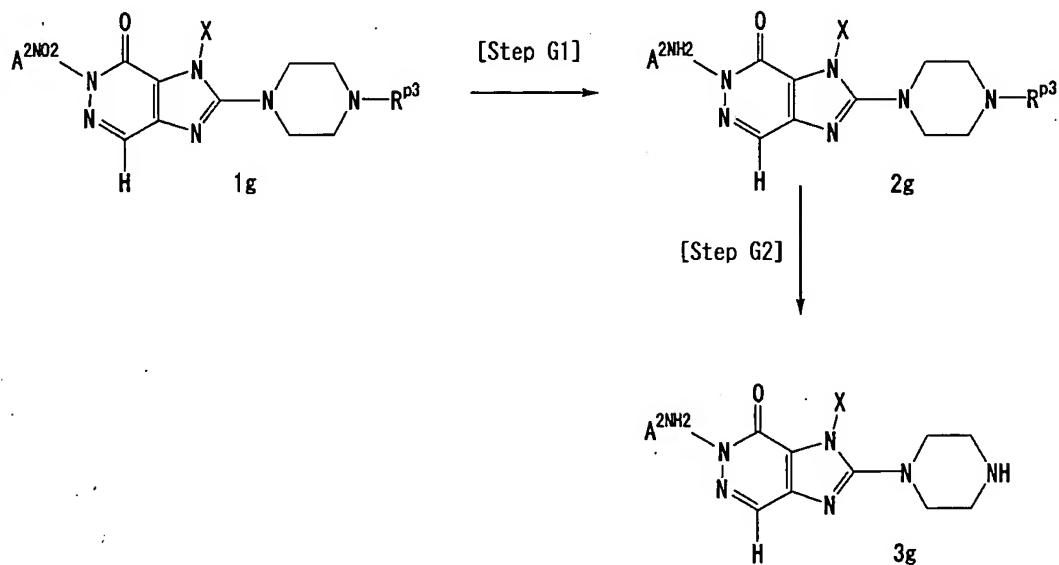
## [Step F1]

In this step, the ester group of compound (1f) is hydrolyzed to give compound (2f). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step C16] of production method C.

## [Step F2]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (2f) is removed to give compound (3f). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method G



## [Step G1]

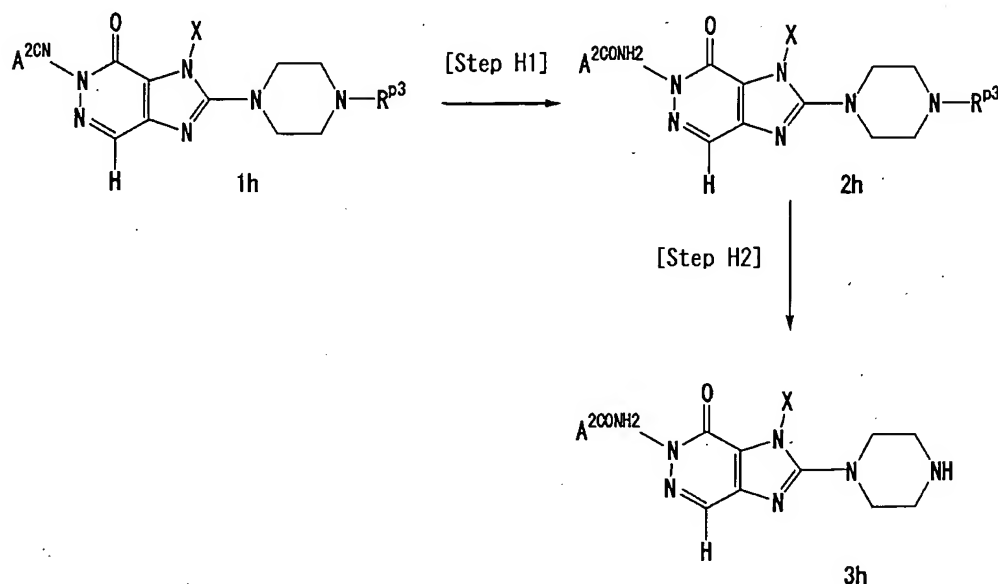
In this step, the nitro group of compound (1g) is reduced to give compound (2g).

Solvents for the reaction include methanol, ethanol, tetrahydrofuran, water, or mixtures thereof. Reducing agents includes, iron, tin, and zinc. Catalysts include hydrochloric acid and ammonium salts such as ammonium chloride. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 120°C.

## [Step G2]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (2g) is removed to give compound (3g). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

## 10 Production method H



## [Step H1]

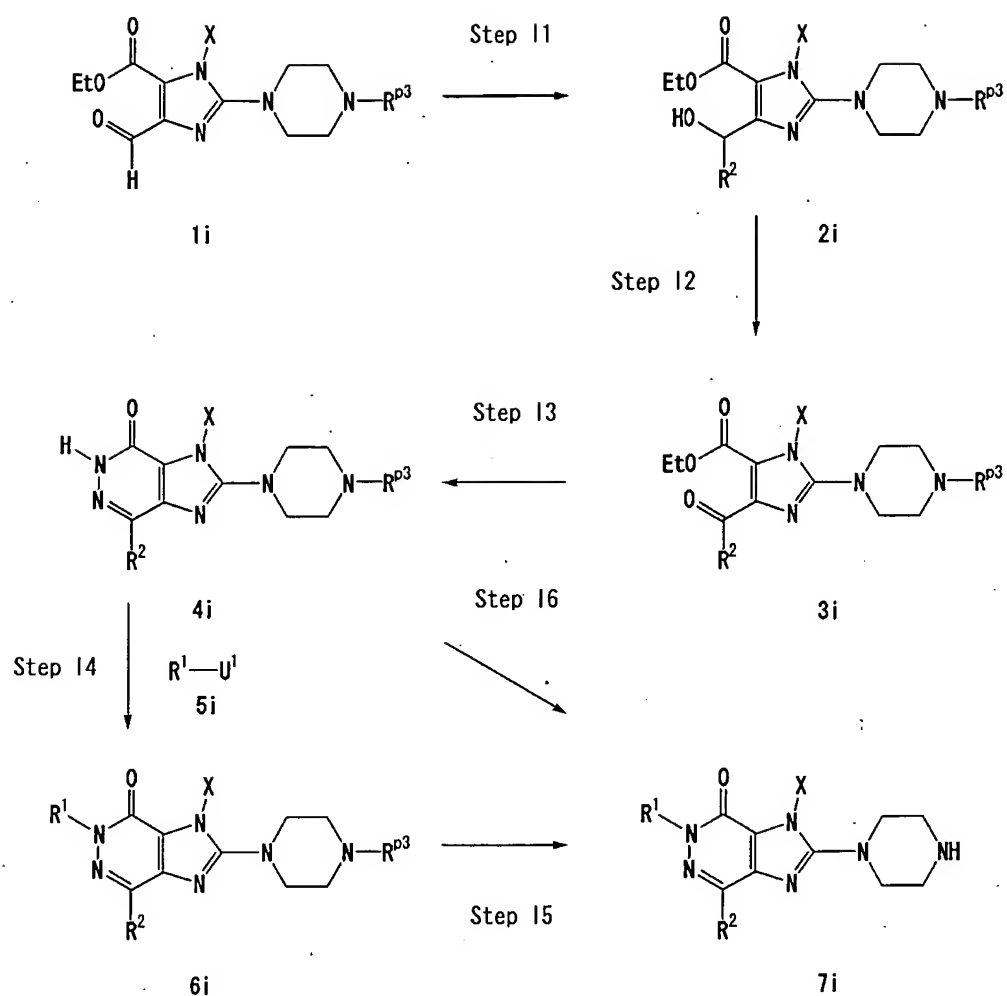
In this step, the nitrile group of compound (1h) is hydrolyzed to give compound (2h).

There are no particular limitations on the reaction conditions. For example, the reaction is carried out as follows. Compound (2h) can be obtained by reacting compound (1h) with hydrogen peroxide in the presence of a base at a temperature ranging from -20°C to 50°C. Solvents include methanol, ethanol, tetrahydrofuran, water, or a solvent mixture thereof. Bases include ammonia and alkyl amines such as triethylamine.

## [Step H2]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (2h) is removed to give compound (3h). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

## Production method I



## [Step I1]

In this step, compound (1i) is reacted with an alkyl metal agent or an aryl metal agent to give compound (2i).

- 5 There are no particular limitations on the reaction conditions. For example, the reaction is carried out as follows. Compound (1i) may be reacted with an agent such as alkyllithium, aryllithium, alkyl Grignard reagent, or aryl Grignard reagent, in a solvent such as diethyl ether or tetrahydrofuran, at a temperature ranging from -100°C to 100°C. Alternatively, the compound may be reacted with alkylzinc or arylzinc in a solvent such as N,N-dimethylformamide or 1-methyl-2-pyrrolidone, at a temperature ranging from 0°C to 50°C.

## [Step I2]

- 10 In this step, compound (2i) is oxidized to give compound (3i). A typical reagent that is generally used in the oxidation of an alcohol can be used as the oxidant. Specifically, for example, manganese dioxide can be used as the oxidant in a solvent such as dichloromethane or chloroform, at a temperature within the range of 20°C to 100°C. Alternatively, sulfur trioxide

pyridine can be used as the oxidant in a solvent such as dimethyl sulfoxide, at a temperature within the range of 20°C to 100°C. Alternatively, Dess-Martin periodinane may be used in a solvent such as dichloromethane or chloroform, at a temperature within the range of -50 to 50°C.

[Step I3]

- 5           In this step, compound (3i) is reacted with hydrazine to give compound (4i). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step C12] of production method C.

[Step I4]

- 10           In this step, a substitution reaction is carried out using compound (4i) and compound (5i) to give compound (6i). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A.

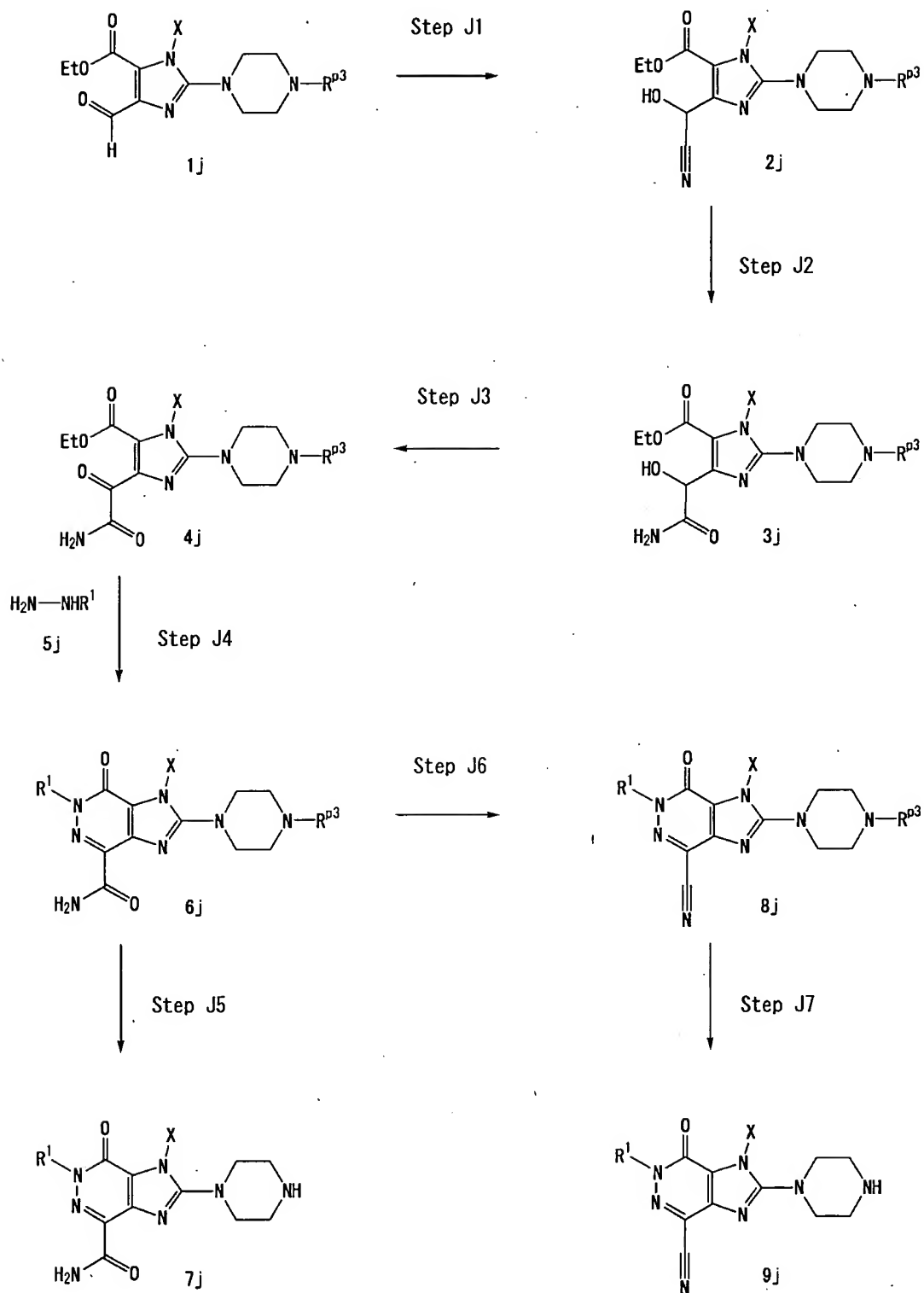
[Step I5]

          In this step,  $R^{p3}$  of compound (6i) is removed to give compound (7i). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

- 15           [Step I6]

          In this step,  $R^{p3}$  of compound (4i) is removed to give compound (7i) when  $R^1$  of compound (7i) is H. The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method J



## [Step J1]

In this step, compound (1j) is reacted with a cyanidation agent in the presence of a catalyst to give compound (2j).

Cyanidation agents include sodium cyanide, and potassium cyanide. Catalysts include acetic acid. Solvents include, for example, acetonitrile. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

[Step J2]

5 In this step, the nitrile group of compound (2j) is hydrolyzed to give compound (3j). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step H1] of production method H.

[Step J3]

10 In this step, the hydroxyl group of compound (3j) is oxidized to give compound (4j). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step I2] of production method I.

[Step J4]

15 In this step, compound (4j) is reacted with compound (5j) to give compound (6j). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step C11] of production method C.

[Step J5]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (6j) is removed to give compound (7j). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

[Step J6]

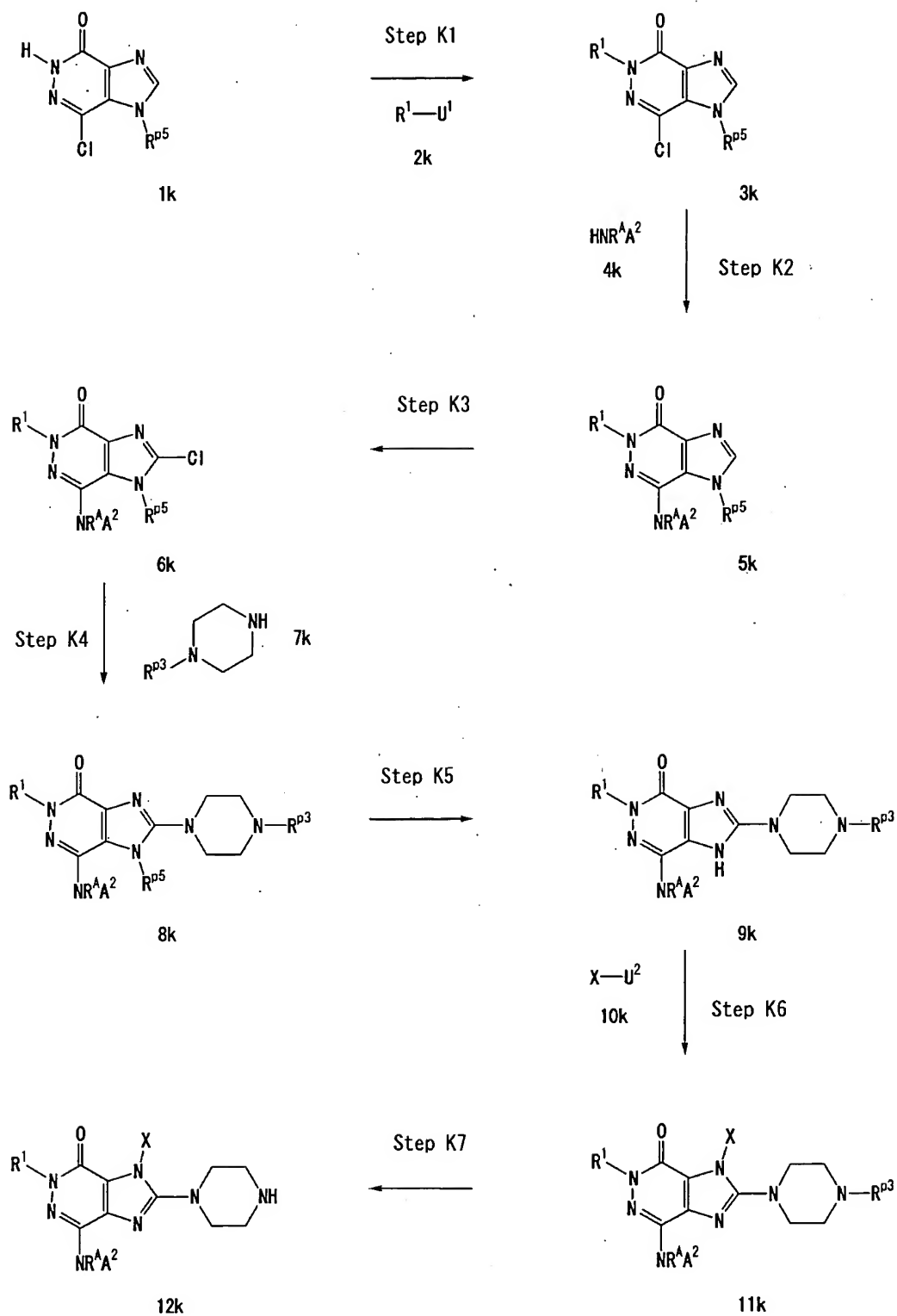
20 In this step, the carbamoyl group of compound (6j) is dehydrated in the presence of a base to give compound (8j).

Dehydrating agents include, for example, phosphorus oxychloride. Bases include alkyl amines such as triethylamine. Solvents include dichloromethane, and chloroform. Alternatively, the reaction can be carried out in the absence of solvent. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

[Step J7]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (8j) is removed to give compound (9j). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method K



## [Step K1]

In this step, a substitution reaction using compound (1k) and compound (2k) is carried out to give compound (3k). The reaction can be conducted under the same conditions as used



in [Step A2] of production method A.

[Step K2]

In this step, a substitution reaction using compound (3k) and compound (4k) is carried out to give compound (5k).

5       Compound (5k) can be obtained, for example, by reacting a mixture of compounds (3k) and (4k) in a solvent such as methanol, ethanol, 1-methyl-2-pyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane, or in the absence of solvent at a temperature ranging from 20°C to 200°C. However, the reaction conditions are not limited thereto.

[Step K3]

10       In this step, compound (5k) is chlorinated to give compound (6k). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step D7] of production method D.

[Step K4]

15       In this step, compound (6k) is reacted with compound (7k) to give compound (8k). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

[Step K5]

In this step,  $R^{p5}$  of compound (8k) is removed to give compound (9k).

The deprotection reaction for  $R^{p5}$  can be carried out under standard reaction conditions for removing an -NH-protecting group.

20       For example, when  $R^{p5}$  is a benzyl group, the reaction can be achieved using a metal such as lithium or sodium in liquid ammonia at a temperature within the range of -78°C to -30°C.

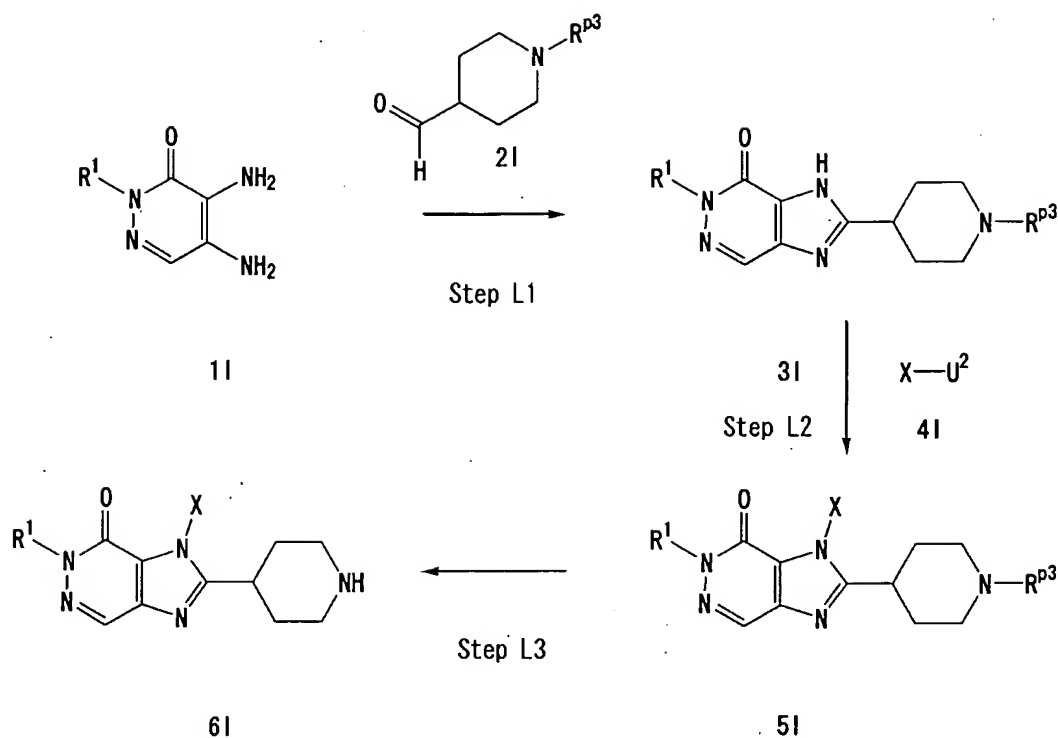
[Step K6]

25       In this step, a substitution reaction using compound (9k) and compound (10k) is carried out to give compound (11k). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

[Step K7]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (11k) is removed to give compound (12k). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

30       Production method L



## [Step L1]

In this step, compound (1I) is reacted with compound (2I) in the presence of an oxidant to give compound (3I).

5 Oxidants include salts such as iron (III) chloride. Solvents include methanol, ethanol, and water. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 100°C.

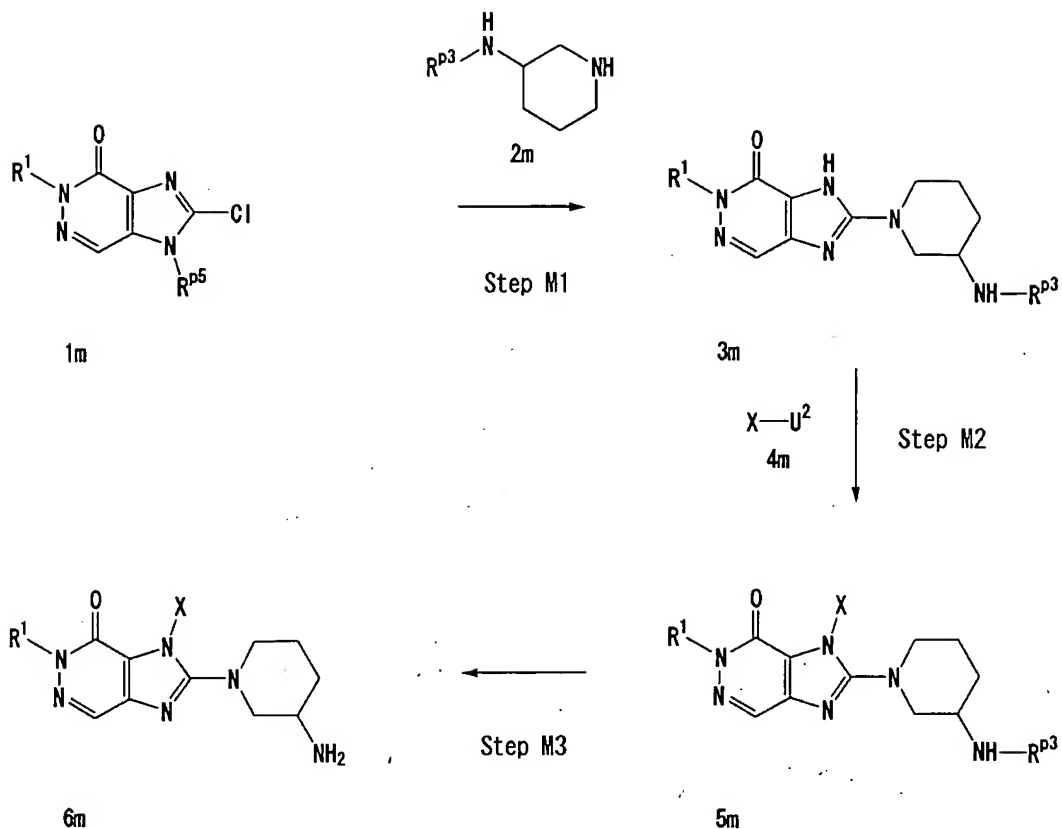
When such a reaction results in removal of -R<sup>p3</sup>, -NH- is re-protected through a protection reaction. Specifically, for example, when R<sup>p3</sup> is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using a reagent such as di-*t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as dichloromethane, chloroform, N,N-dimethylformamide, or tetrahydrofuran, in the presence of a base such as pyridine, 4-aminopyridine, triethylamine, or N,N-diisopropylethylamine, at a temperature ranging from 0°C to 80°C. However, the reaction is not limited thereto.

## [Step L2]

15 In this step, compound (3I) is reacted with compound (4I) to give compound (5I). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

## [Step L3]

In this step, R<sup>p3</sup> of compound (5I) is removed to give compound (6I). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.



## [Step M1]

In this step, compound (1m) is reacted with compound (2m) to give compound (3m). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

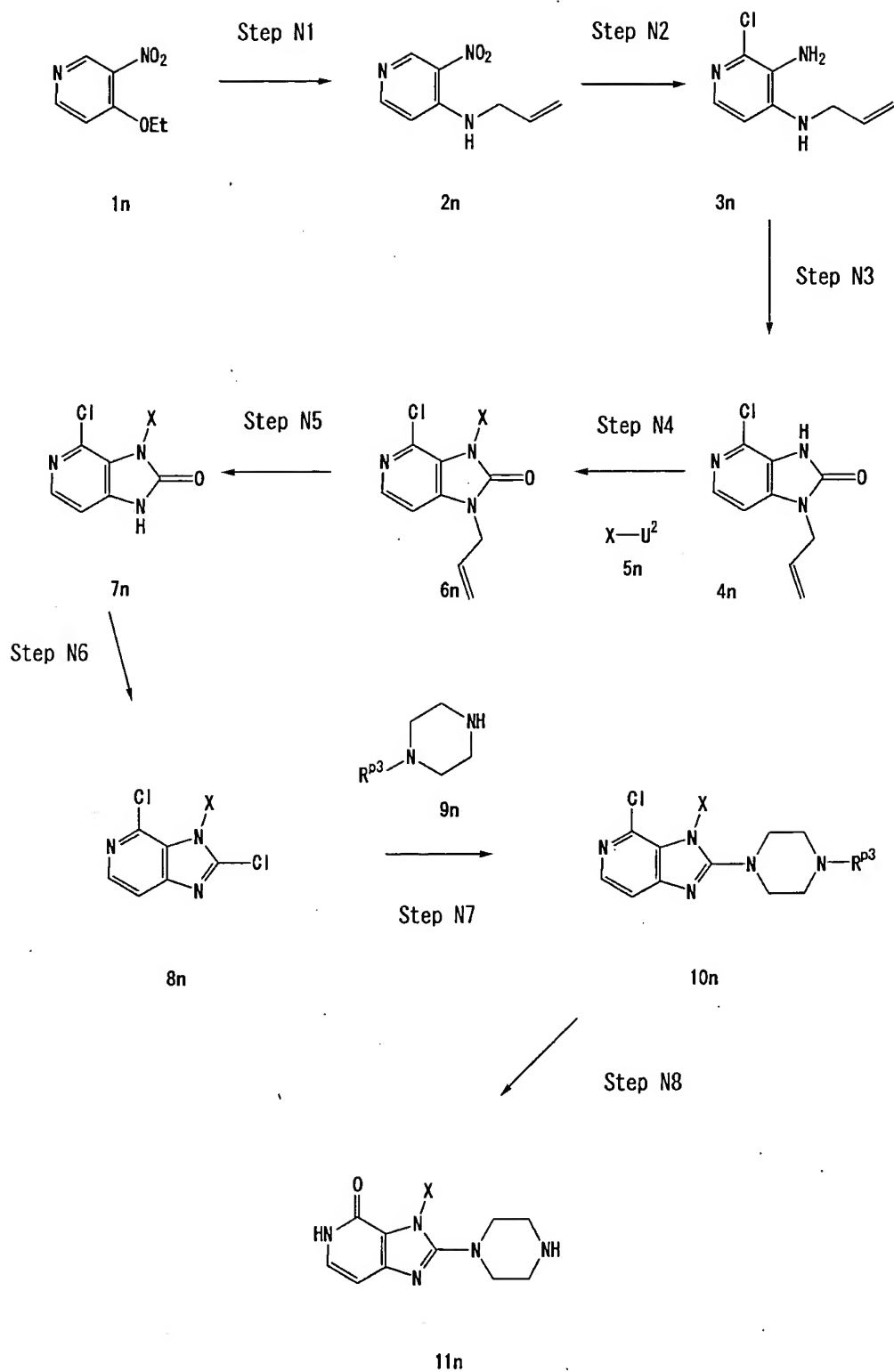
## [Step M2]

In this step, compound (3m) is reacted with compound (4m) to give compound (5m). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

## [Step M3]

In this step, R<sup>p3</sup> of compound (5m) is removed to give compound (6m). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method N



## [Step N1]

In this step, compound (1n) is reacted with allylamine to give compound (2n).

The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 150°C. Solvents

for the reaction include methanol, ethanol, water, and a mixed solvent thereof.

[Step N2]

In this step, compound (2n) is reduced while being chlorinated to give compound (3n).

Reducing agents include tin salts such as tin chloride. Solvents include concentrated  
5 hydrochloric acid. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 150°C.

[Step N3]

In this step, compound (3n) is reacted with N,N'-disuccinimidyl carbonate to give  
compound (4n).

10 The reaction can be achieved using a solvent such as acetonitrile or tetrahydrofuran.  
The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 100°C.

[Step N4]

In this step, compound (4n) is reacted with compound (5n) to give compound (6n).  
The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production  
15 method A.

[Step N5]

In this step, the allyl group is removed from compound (6n) to give compound (7n).

Compound (7n) can be obtained, for example, by reacting compound (6n) with osmic  
acid and sodium periodate in a solvent such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane,  
20 1,2-dimethoxyethane, or water at a temperature ranging from 20°C to 100°C. However, the  
reaction conditions are not limited to this example.

[Step N6]

In this step, compound (7n) is chlorinated to give compound (8n).

There are no particular limitations on the reaction conditions. The reaction can be  
25 conducted under standard reaction conditions to be used for chlorination. Compound (8n) can  
be obtained, for example, by using a reagent such as phosphorus pentachloride in a solvent such  
as phosphorus oxychloride, at a temperature of 0°C to 150°C.

[Step N7]

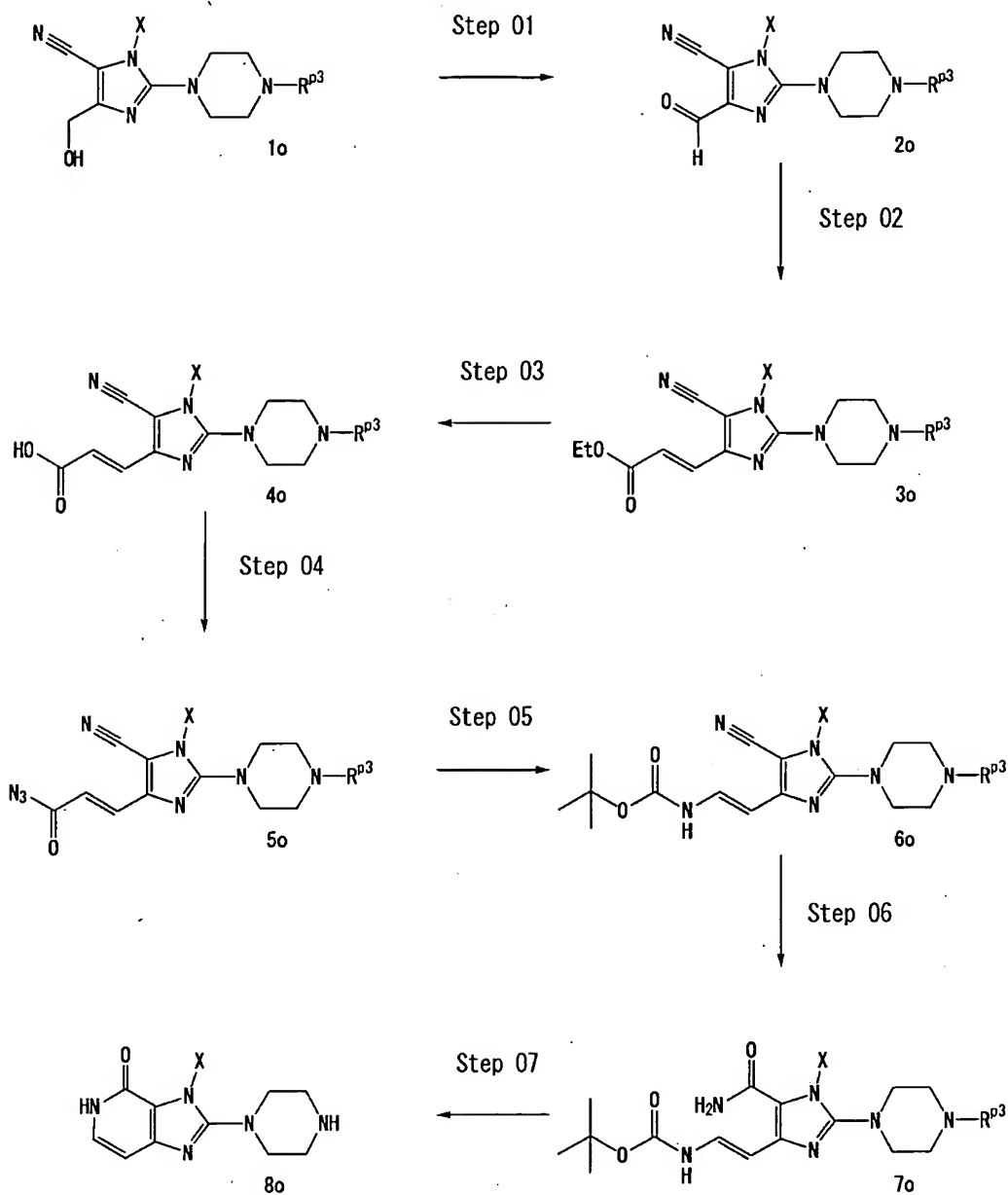
In this step, compound (8n) is reacted with compound (9n) to give compound (10n).

30 The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production  
method A.

[Step N8]

In this step, R<sup>P3</sup> of compound (10n) is removed to give compound (11n). The reaction  
can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

35 Production method O



## [Step O1]

In this step, the hydroxyl group of compound (1o) is oxidized to give compound (2o). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step I2] of production method I.

## [Step O2]

In this step, compound (2o) is reacted with ethyl diethylphosphonoacetate in the presence of a base to give compound (3o).

Bases include sodium hydride and lithium diisopropylamide. Solvents include, for example, tetrahydrofuran and N,N-diformamide. The reaction can be conducted at a

temperature ranging from 0°C to 100°C.

[Step O3]

In this step, the ester of compound (3o) is hydrolyzed to give compound (4o). The reaction can be conducted under the same condition as used in [Step C16] of production method C.

[Step O4]

In this step, compound (4o) is reacted with diphenylphosphoryl azide in the presence of a base to give compound (5o).

Solvents for the reaction include toluene, *t*-butanol, tetrahydrofuran, and dichloromethane. Bases include tertiary amines such as triethylamine and diisopropylethylamine. The reaction can be conducted at a temperature ranging from -50°C to 50°C.

[Step O5]

In this step, compound (5o) is rearranged to give compound (6o).

The reaction can be achieved in *t*-butanol at a temperature ranging from 50°C to 100°C.

[Step O6]

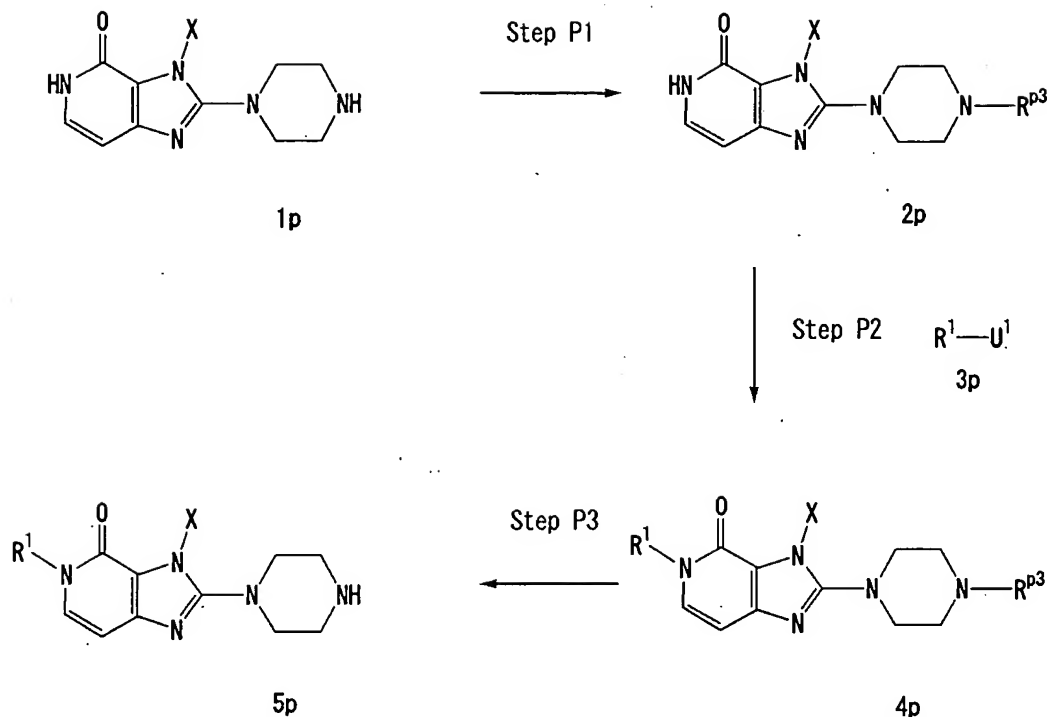
In this step, the nitrile group of compound (6o) is hydrolyzed to give compound (7o). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step H1] of production method H.

[Step O7]

In this step, compound (7o) is reacted with an acid to give compound (8o).

Acids include hydrochloric acid, sulfuric acid, and trifluoroacetic acid. Solvents include methanol, ethanol, 1,4-dioxane, water, and mixtures thereof. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 50°C.

Production method P



## [Step P1]

In this step, compound (1p) is protected to give compound (2p).

A typical NH group-protecting reagent that is generally used in protecting NH groups can be used as an NH group-protecting reagent. For example, when  $R^{p3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be achieved at a temperature ranging from 0°C to 80°C using a reagent such as di-*t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as dichloromethane, chloroform, N,N-dimethylformamide, and tetrahydrofuran, in the presence of a base such as pyridine, 4-aminopyridine, triethylamine, and N,N-diisopropylethylamine.

## [Step P2]

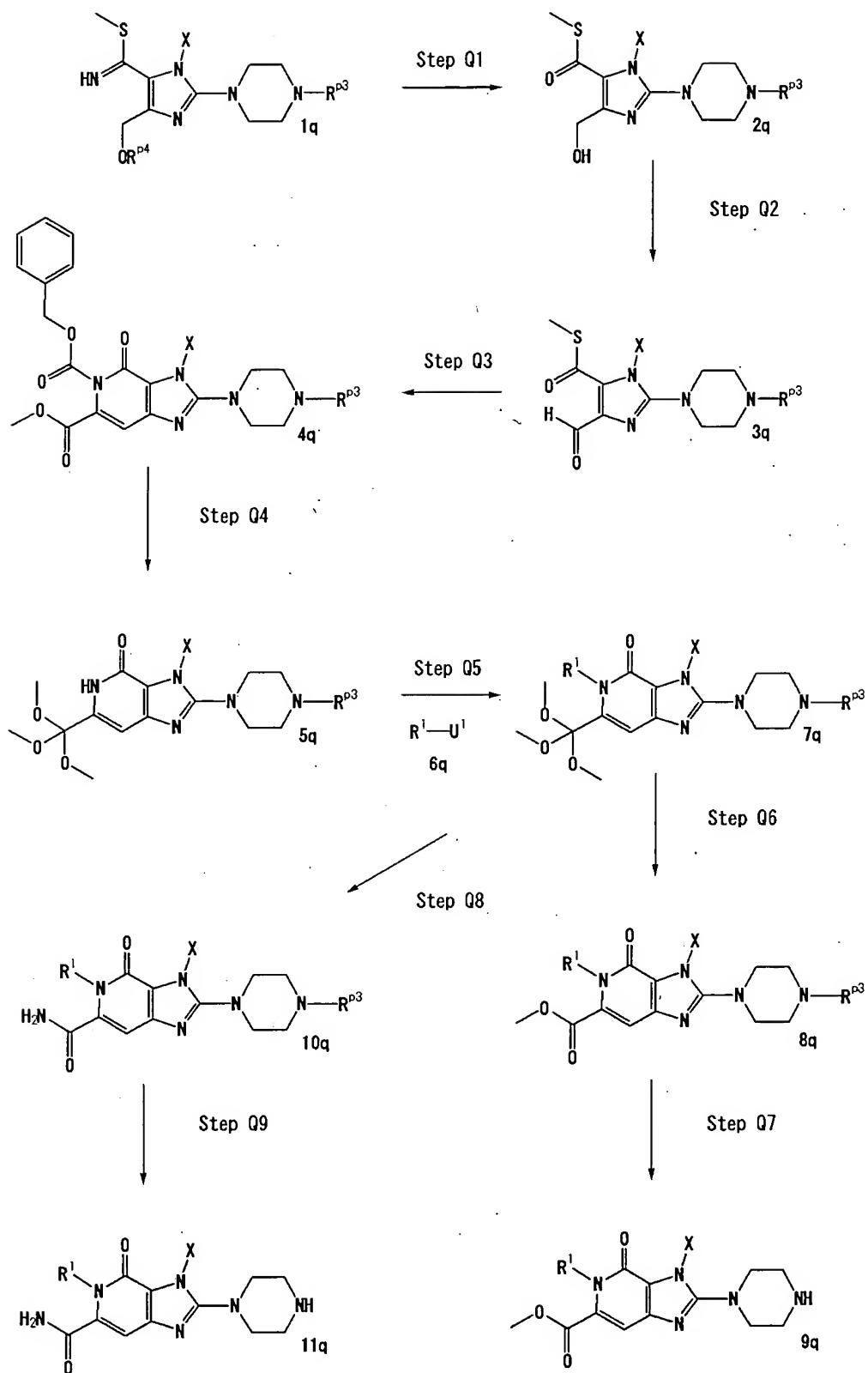
In this step, compound (2p) is reacted with compound (3p) to give compound (4p). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A.

## [Step P3]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (4p) is removed to give compound (5p). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method Q





In this step, compound (1q) is hydrolyzed to give compound (2q).

Reaction solvents include tetrahydrofuran, methanol, and ethanol. Acids include inorganic acids such as hydrochloric acid and sulfuric acid. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

5 [Step Q2]

In this step, the hydroxyl group of compound (2q) is oxidized to give compound (3q). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step I2] of production method I.

[Step Q3]

10 In this step, compound (3q) is reacted with methyl benzyloxycarbonylamino(dimethoxyphosphoryl)acetate in the presence of a base to give compound (4q).

Bases include sodium hydride, potassium *t*-butoxide, and 8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene. Solvents include dichloromethane, tetrahydrofuran, and  
15 N,N-dimethylformamide. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

[Step Q4]

In this step, compound (4q) is reacted with sodium methoxide to give compound (5q).

Methanol can be used as solvent. The reaction can be conducted at a temperature  
20 ranging from 0°C to 80°C.

[Step Q5]

In this step, compound (5q) is reacted with compound (6q) to give compound (7q). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A.

25 [Step Q6]

In this step, compound (7q) is reacted with an acid to give compound (8q). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step O7] of production method O.

[Step Q7]

30 In this step, R<sup>p3</sup> of compound (8q) is removed to give compound (9q). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

[Step Q8]

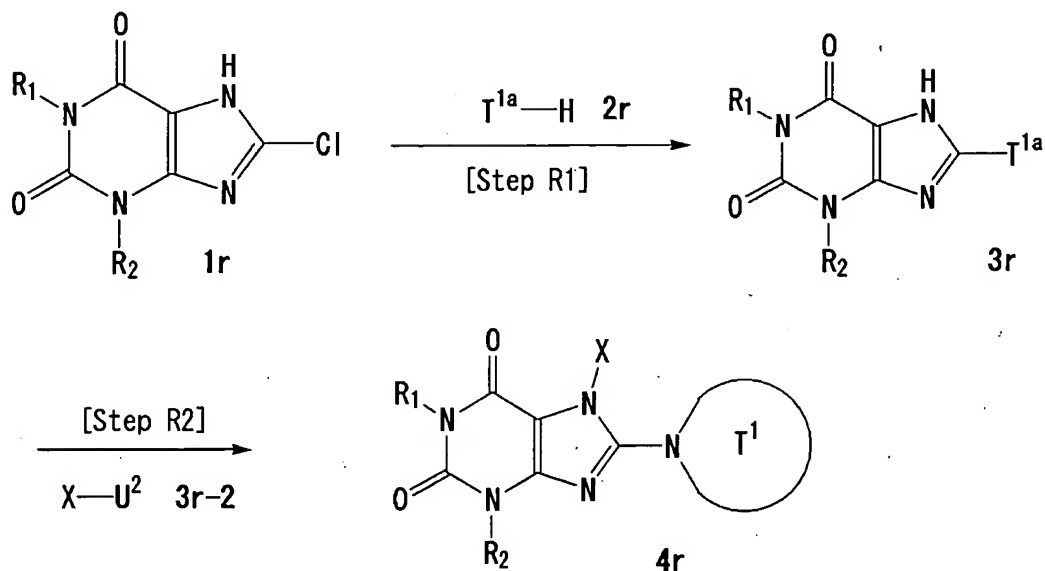
In this step, compound (7q) is reacted with ammonia to give compound (10q).

Reaction solvents include methanol, ethanol, and water. The reaction can be  
35 conducted at a temperature ranging from 20°C to 150°C.

[Step Q9]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (10q) is removed to give compound (11q). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

#### Production method R



#### 5 [Step R1]

In this step, compound (1r) is reacted with compound (2r), to give compound (3r). The reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

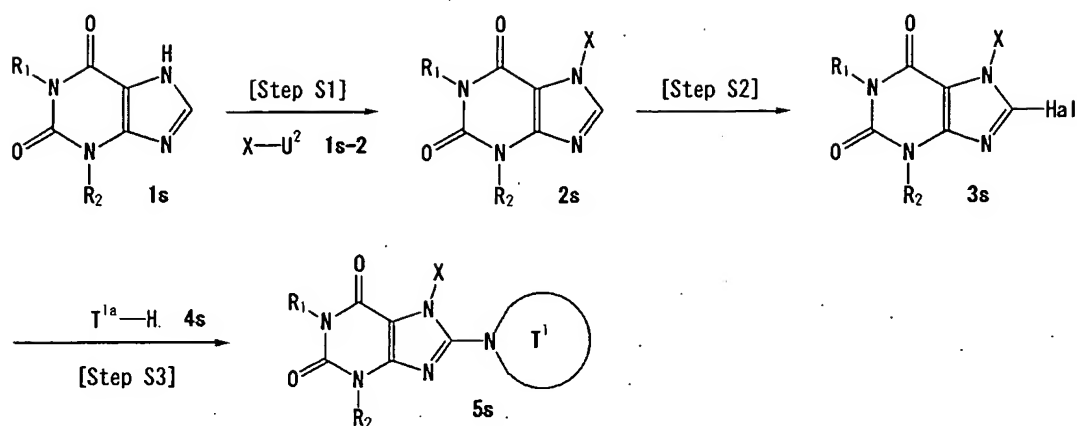
#### [Step R2]

10 In this step, a substituent is introduced into the amino group at the 7-position of compound (3r), through a substitution reaction between compound (3r) and compound (3r-2), and  $R^{p3}$  is then removed to give compound (4r).

The substitution reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

15 The deprotection reaction for  $R^{p3}$  is carried out under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

#### Production method S



## [Step S1]

In this step, a substituent is introduced into the amino group at the 7-position of compound (1s), through a substitution reaction between compound (1s) and compound (1s-2), to give compound (2s).

The substitution reaction is conducted under the same conditions as used in [step A4] of production method A.

## [Step S2]

In this step, compound (2s) is reacted with a halogenating agent, to give compound (3s).

The halogenation reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A5] of production method A.

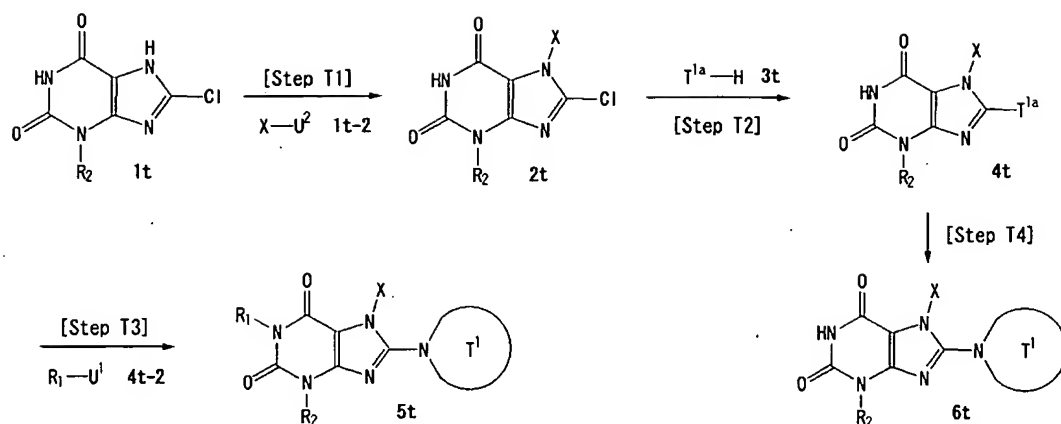
## [Step S3]

In this step, compound (3s) is reacted with compound (4s), and then  $R^{p3}$  is removed to give compound (5s).

The coupling reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

The deprotection reaction for  $R^{p3}$  can be carried out under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method T



## [Step T1]

In this step, a substituent is introduced into the amino group at the 7-position of compound (1t), through a substitution reaction between compound (1t) and compound (1t-2), to give compound (2t).

The substitution reaction is conducted under the same conditions as used in [step A4] of production method A.

## [Step T2]

In this step, compound (2t) is reacted with compound (3t) to give compound (4t).

The reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

## [Step T3]

In this step, compound (4t) is alkylated at the 1-position, and then R<sup>p3</sup> is removed to give compound (5t).

The alkylation reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A.

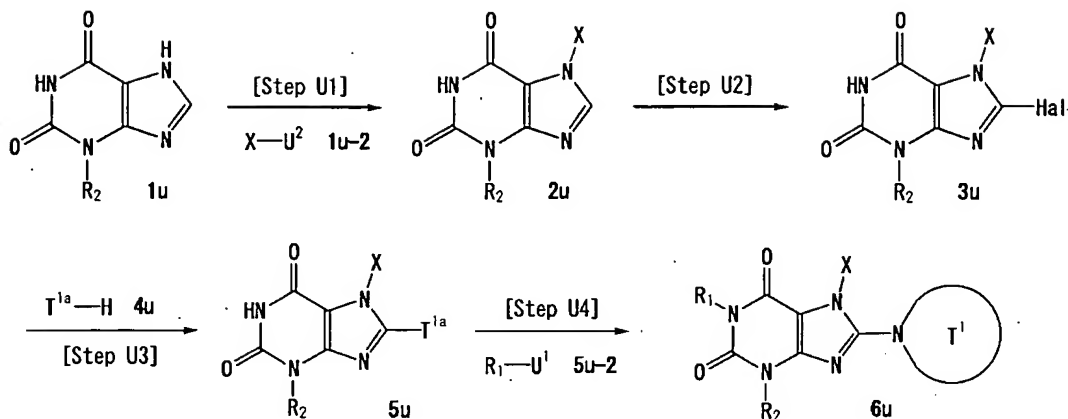
The deprotection reaction for R<sup>p3</sup> is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

## [Step T4]

In this step, R<sup>p3</sup> is removed from compound (4t), to give compound (6t).

The deprotection reaction for R<sup>p3</sup> is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method U



## [Step U1]

In this step, a substituent is introduced into the amino group at the 7-position of compound (1u), through a substitution reaction between compound (1u) and compound (1u-2), to give compound (2u).

The substitution reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

## [Step U2]

In this step, compound (2u) is reacted with a halogenating agent, to give compound (3u).

The halogenation reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A5] of production method A.

## [Step U3]

In this step, compound (3u) is reacted with compound (4u), to give compound (5u).

The reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

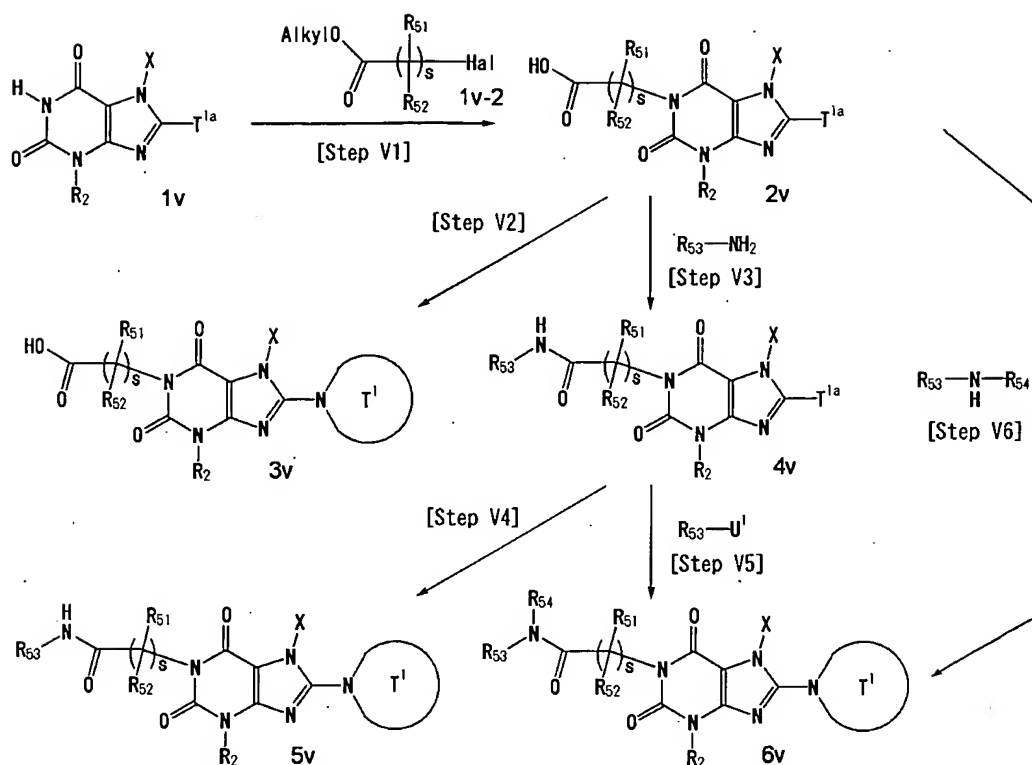
## [Step U4]

In this step, compound (5u) is alkylated at the 1-position, and then R<sup>p3</sup> is removed to give compound (6u).

The alkylation reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A.

The deprotection reaction for R<sup>p3</sup> is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method V



(where each symbol is as defined above; and "Alkyl" represents a C<sub>1-6</sub> alkyl group.)

[Step V1]

In this step, compound (1v) is alkylated at the 1-position, and is then hydrolyzed to give compound (2v).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the alkylation. For example, the alkylated compound can be obtained by incubating a compound represented by formula (1v-2), such as methyl bromoacetate or ethyl bromoacetate; in the presence of a base, such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, butyl lithium, methyl lithium, lithium bis-trimethylsilylamide, sodium bis-trimethylsilylamide, or potassium bis-trimethylsilylamide; in a solvent, such as dimethylsulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran, or toluene; at a temperature ranging from 0°C to 150°C

There are no particular limitations on the reaction conditions for the hydrolysis. For example, the reaction can be carried out using an aqueous solution lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide; in a solvent, such as methanol, ethanol, propanol, dimethylsulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, or tetrahydrofuran; at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step V2]

In this step,  $R^{p3}$  is removed from compound (2v), to give compound (3v).

The deprotection reaction for  $R^{p3}$  is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

[Step V3]

5 In this step, compound (2v) is amidated to give compound (4v).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the amidation. For example, the reaction can be carried out using an acylating agent such as ethyl chloroformate or isobutylchloroformate; in the presence of an organic base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine; in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide,  
10 N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane; with a corresponding amine at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step V4]

In this step,  $R^{p3}$  is removed from compound (4v), to give compound (5v).

15 The deprotection reaction for  $R^{p3}$  is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

[Step V5]

In this step, compound (5v) is alkylated, and then  $R^{p3}$  is removed, to give compound (6v).

20 The alkylation reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A.

The deprotection reaction for  $R^{p3}$  is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

[Step V6]

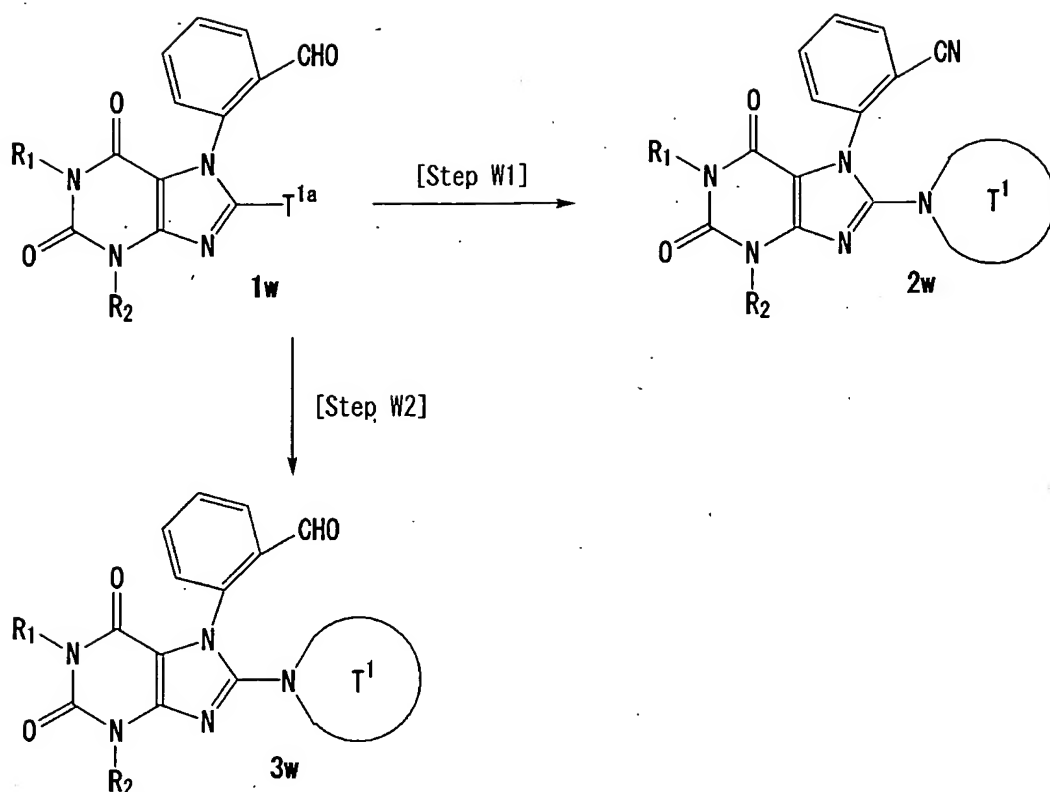
25 In this step, compound (2v) is amidated, and then  $R^{p3}$  is removed, to give compound (6v).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the amidation. For example, the amidation can be conducted using a condensation agent such as 1,1'-carbonyldiimidazole or diethyl cyanophosphonate; in a solvent such as dimethylsulfoxide, N,N-dimethylformamide, or tetrahydrofuran. If required, it is possible to add an organic base, such as triethylamine, to the reaction. The reaction can be carried out at a temperature ranging from about an ice-cooling temperature to room temperature.

The deprotection reaction for  $R^{p3}$  is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method W





## [Step W1]

In this step, compound (1w) is hydroxy-iminated and the generated hydroxyl group is treated by sulfonylation, followed by removal of R<sup>p3</sup>, to give compound (2w).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the hydroxy imination. For example, the hydroxy imination reaction can be carried out using a reagent such as hydroxylamine hydrochloride; in the presence of a base such as potassium acetate or sodium acetate; in a solvent such as water, methanol, ethanol, propanol, dimethylsulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran, or toluene.

There are no particular limitations on the reaction conditions for the sulfonylation. For example, the sulfonylation can be conducted using methane sulfonyl chloride, tosyl chloride, 4-nitrobenzensulfonyl chloride, or similar; in the presence of a base such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, or N,N-dimethylaminopyridine; in a solvent such as dichloromethane, chloroform, dioxane, tetrahydrofuran, toluene, or pyridine; at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

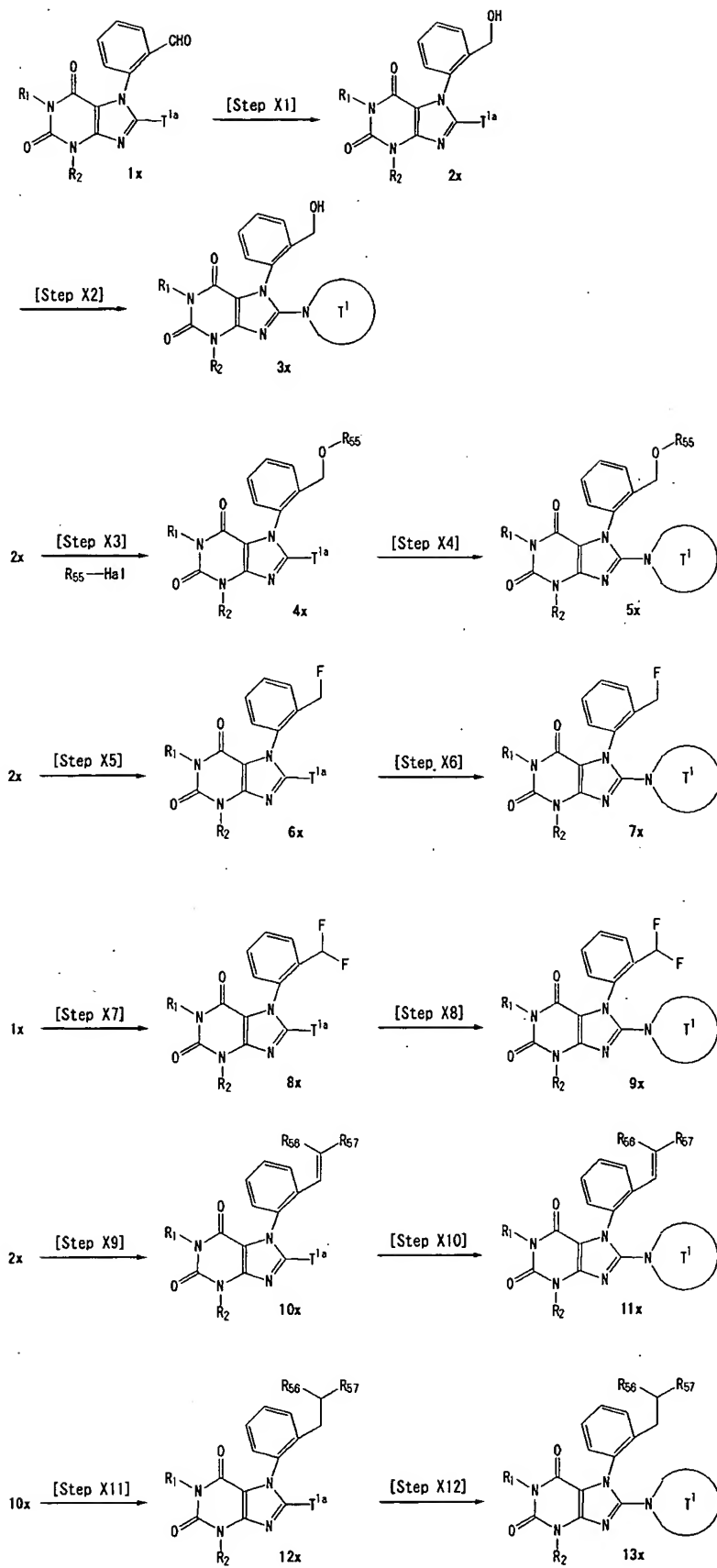
The deprotection reaction for R<sup>p3</sup> is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

## [Step W2]

In this step, R<sup>p3</sup> is removed from compound (1w), to give compound (3w).

The deprotection reaction for  $R^{p3}$  is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method X



## [Step X1]

In this step, compound (1x) is reduced to give compound (2x).

There are no particular limitations on the reaction conditions. For example, the reaction can be conducted using a reducing agent such as lithium borohydride, sodium borohydride, or potassium borohydride; in a solvent such as methanol, ethanol, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, or in a mixed solution of these solvents; at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

## [Step X3]

In this step, compound (2x) is alkylated to give compound (4x).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the alkylation. For example, the alkylation reaction can be carried out using a halogenated alkyl; in the presence of a base such as lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide; in a solvent such as methanol, ethanol, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane.

## [Step X5]

In this step, compound (2x) is fluorinated to give compound (6x).

There are no particular limitations on the reaction conditions. For example, the reaction can be carried out using a fluorinating agent such as Tris dimethylaminosulfate trifluoride; in a solvent such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane; at a temperature ranging from -78°C to 150°C.

## [Step X7]

In this step, compound (1 x) is fluorinated to give compound (8 x).

There are no particular limitations on the reaction conditions. For example, the reaction can be carried out using a fluorinating agent such as Tris dimethylaminosulfate trifluoride; in a solvent such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane; at a temperature ranging from -78°C to 150°C.

## [Step X9]

In this step, compound (2x) is subjected to the Wittig-Horner-Emmons reaction, to give compound (10x).

There are no particular limitations on the reaction conditions. For example, the reaction can be carried out using a reagent such as a phosphonium salt or phosphonate ester; in the presence of a base such as lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, potassium t-butoxide, or butyl lithium; in a solvent such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane,

acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane; at a temperature ranging from -78°C to 150°C.

[Step X11]

In this step, compound (10x) is reduced to give compound (12x).

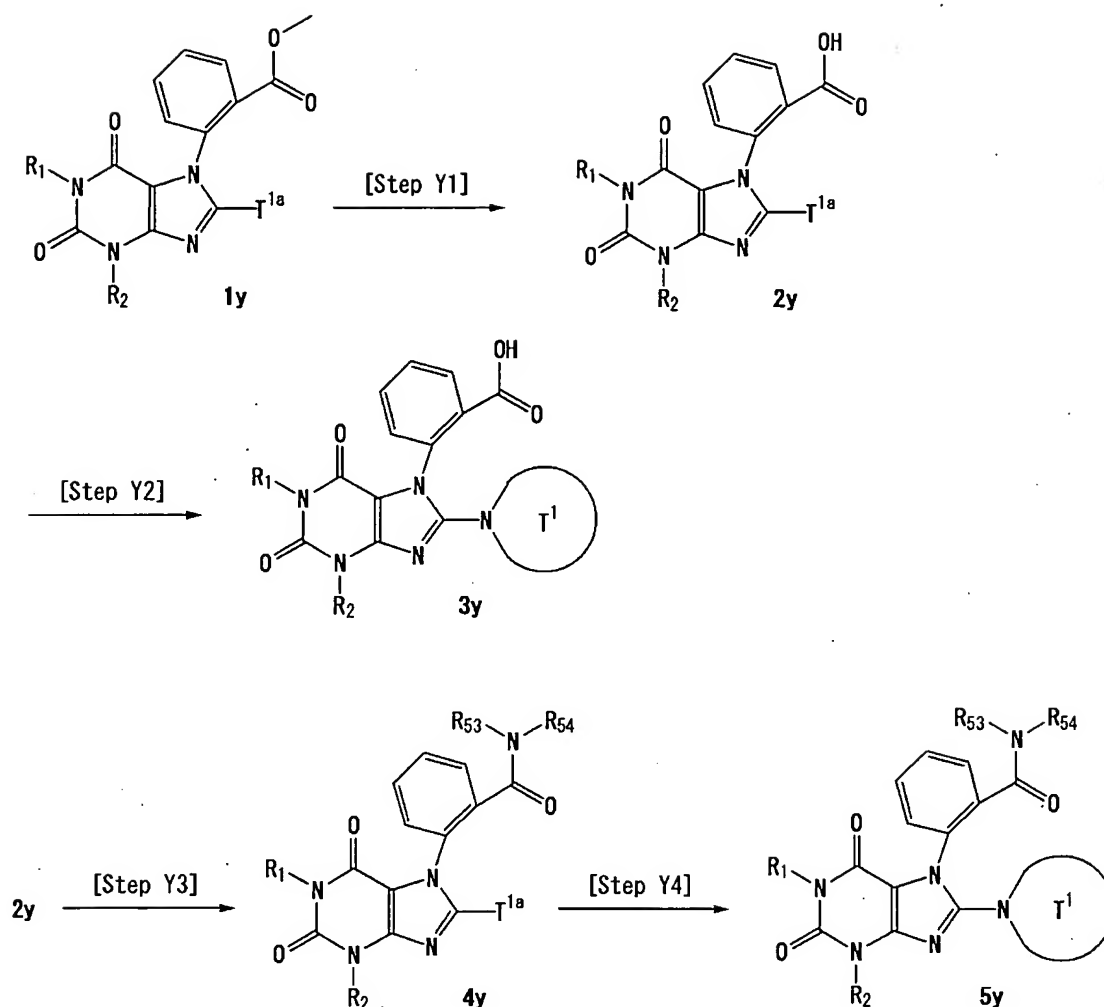
- 5        There are no particular limitations on the reaction conditions for the reduction. For example, the reduction can be conducted in the presence of a metal catalyst, such as palladium carbon, platinum oxide, or Raney nickel; in a solvent, such as methanol, ethanol, propanol, dimethylsulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran, or toluene; in a hydrogen atmosphere at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

- 10      [Step X2], [Step X4], [Step X6], [Step X8], [Step X10], and [Step X12]

$R^{P3}$  is removed from compounds (2x), (4x), (6x), (8x), (10x), and (12x) to give compounds (3x), (5x), (7x), (9x), (11x), and (13x), respectively.

The deprotection reaction for  $R^{P3}$  is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

- 15      Production method Y



## [Step Y1]

In this step, compound (1y) is hydrolyzed to give compound (2y).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the hydrolysis. For example, the hydrolysis can be conducted using an aqueous solution such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide; in a solvent, such as methanol, ethanol, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane; at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

## [Step Y3]

In this step, compound (2y) is amidated to give compound (4y).

The amidation reaction is conducted under the same conditions as used in [Step V6] of production method V.

## [Step Y2] and [Step Y4]

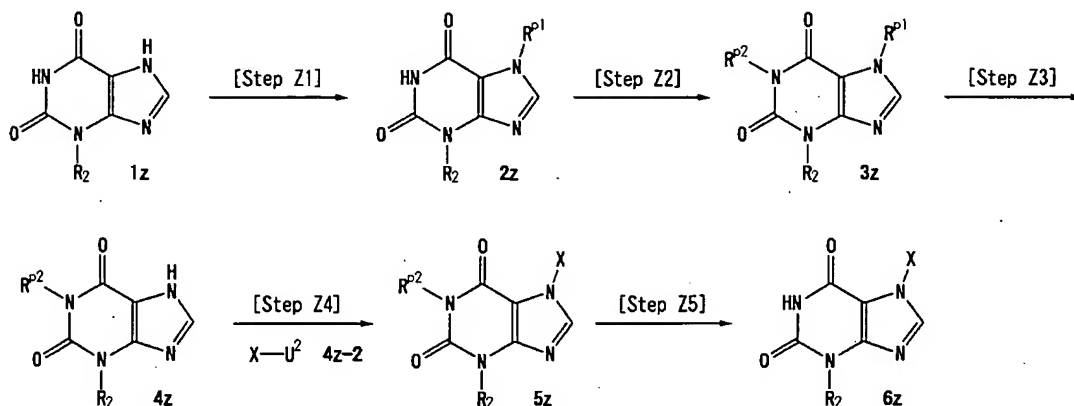
In this step,  $R^{p3}$  is removed from compounds (2y) and (4y), to give compounds (3y) and (5y), respectively.

The deprotection reaction for  $R^{p3}$  is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

#### Production method Z

This is an alternative to the method of producing compound (2u) described in

#### 5 Production method U.



#### [Step Z1]

In this step, compound (1z) is protected at the amino group of the 7-position, to give compound (2z).

- 10 There are no particular limitations on the types of groups to be used for protecting the amino group, the reaction conditions, and other variables. For example, when the protecting group is a benzyl group, the reaction can be conducted using an alkylating agent such as benzyl bromide; in the presence of a base such as cesium carbonate, lithium carbonate, sodium carbonate, or potassium carbonate; in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide,
- 15 N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane; at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

#### [Step Z2]

In this step, compound (2z) is protected at the 1-position, to give compound (3z).

- 20 There are no particular limitations on the types of groups to be used for protecting the amino group, the reaction conditions, and other variables. For example, when the protecting group is a pivalyloxymethyl group, the reaction can be conducted using an alkylating agent such as chloromethylpivalate; in the presence of a base such as cesium carbonate, lithium carbonate, sodium carbonate, or potassium carbonate; in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or
- 25 dimethoxyethane; at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

#### [Step Z3]

In this step, compound (3z) is deprotected at the amino group of the 7-position, to give

compound (4z).

The reaction conditions vary depending on the types of protecting groups to be used. For example, when the protecting group is a benzyl group, the reaction can be conducted in the presence of a metal catalyst, such as palladium carbon, platinum oxide, or Raney nickel; in a solvent such as methanol, ethanol, propanol, dimethylsulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran, or toluene; in a hydrogen atmosphere at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step Z4]

10 In this step, a substituent is introduced into the amino group at the 7-position of compound (4z), through a substitution reaction between compound (4z) and compound (4z-2), to give compound (5z).

The substitution reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

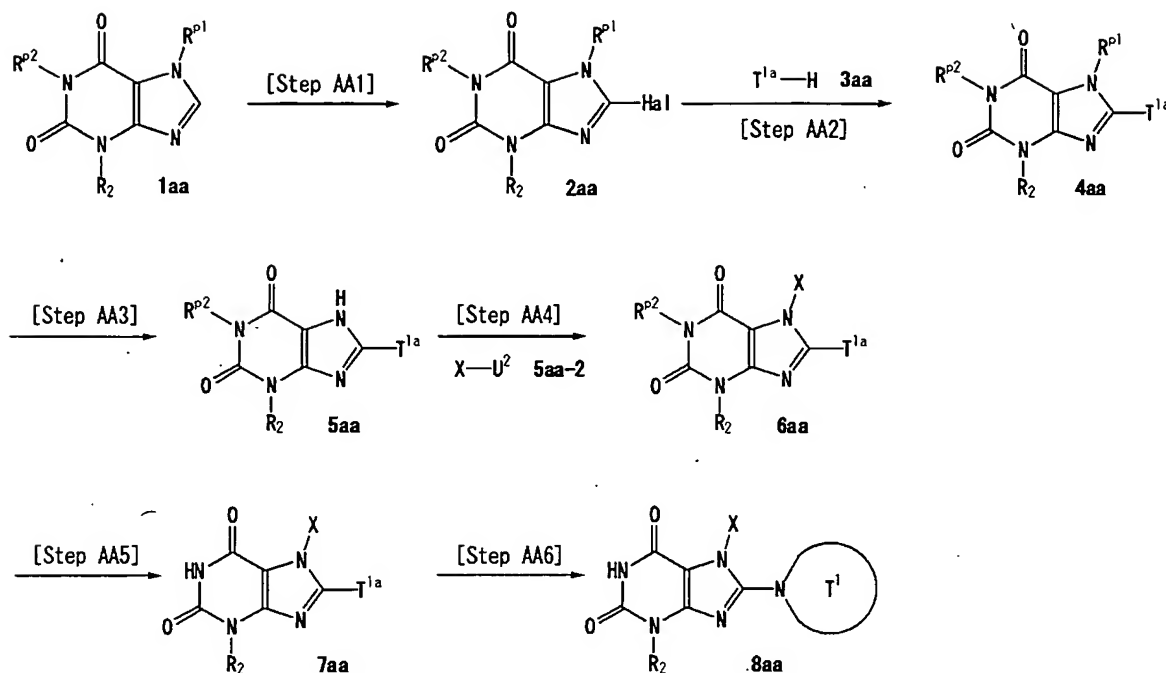
[Step Z5]

15 In this step, the protecting group at the 1-position is removed from compound (5z), to give compound (6z)(=2u).

The reaction conditions vary depending on the types of protecting groups to be used. For example, when the protecting group is a pivalyloxymethyl group, the reaction can use a base such as sodium methoxide, sodium hydride, or diazabicyclo undec-7-ene; a solvent such as methanol or a mixed solvent of methanol and tetrahydrofuran; at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

20 Production method AA





## [Step AA1]

In this step, compound (1aa) is reacted with a halogenating agent, to give compound (2aa).

- 5 The halogenation reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A5] of production method A.

## [Step AA2]

In this step, compound (2aa) is reacted with compound (3aa) to give compound (4aa).

- 10 The reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

## [Step AA3]

In this step, the protecting group at the amino group of the 7-position is removed from compound (4aa), to give compound (5aa).

- 15 The deprotection reaction is conducted under the same conditions as used in [Step Z3] of production method Z.

## [Step AA4]

In this step, a substituent is introduced into the amino group at the 7-position of compound (5aa), through substitution reaction between compound (5aa) and compound (5aa-2), to give compound (6aa).

- 20 The substitution reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

## [Step AA5]

In this step, the protecting group at the 1-position is removed from compound (6aa), to give compound (7aa).

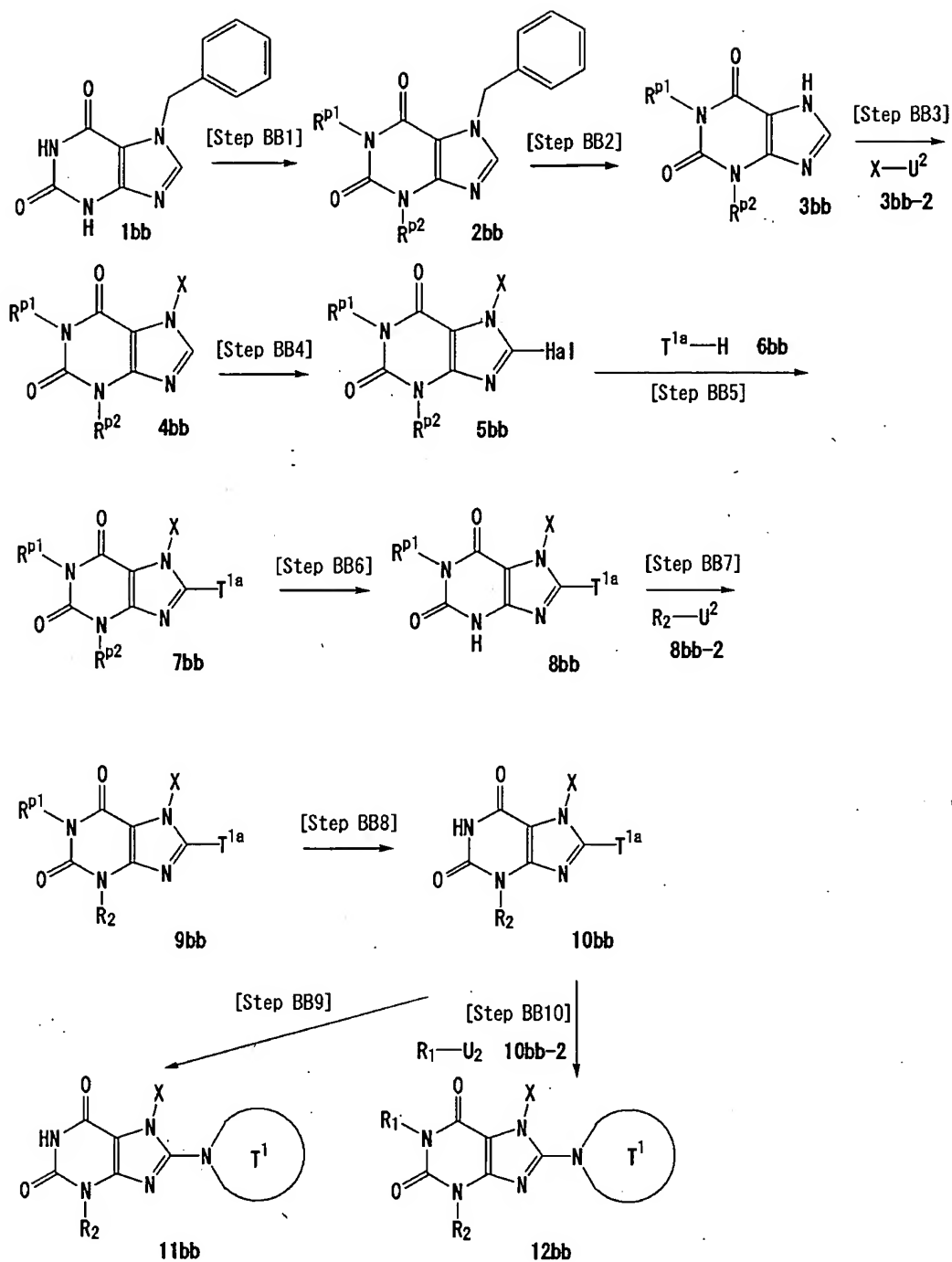
The deprotection reaction is conducted under the same conditions as used in [Step Z5] of production method Z.

5 [Step AA6]

In this step,  $R^{P3}$  is removed from compound (7aa) to give compound (8aa).

The deprotection reaction for  $R^{P3}$  is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method BB



## [Step BB1]

In this step, compound (1bb) is protected at the groups at the 1- and 3-positions, to give compound (2bb).

5 The reaction is conducted under the same conditions as used in [Step Z2] of production method Z.

## [Step BB2]

In this step, the protecting group of the amino group at the 7-position is removed from

compound (2bb), to give compound (3bb).

The deprotection reaction is conducted under the same conditions as used in [Step Z3] of production method Z.

[Step BB3]

- 5            In this step, a substituent is introduced into the amino group at the 7-position of compound (3bb), through a substitution reaction between compound (3bb) and compound (3bb-2), to give compound (4bb).

The substitution reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

10          [Step BB4]

In this step, compound (4bb) is reacted with a halogenating agent, to give compound (5bb).

The halogenation reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A5] of production method A.

15          [Step BB5]

In this step, compound (5bb) is reacted with compound (6bb), to give compound (7bb).

The reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

[Step BB6]

- 20           In this step, the protecting group at the 3-position is removed from compound (7bb), to give compound (8bb).

The deprotection reaction is conducted under the same conditions as used in [Step Z5] of production method Z.

[Step BB7]

- 25           In this step, a substituent is introduced into the group at the 3-position of compound (8bb), through substitution reaction between compound (8bb) and compound (8bb-2), to give compound (9bb).

The substitution reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

30          [Step BB8]

In this step, the protecting group at the 1-position is removed from compound (9bb), to give compound (10bb).

The deprotection reaction is conducted under the same conditions as used in [Step Z5] of production method Z.

35          [Step BB9]

In this step,  $R^{p3}$  is removed from compound (10bb), to give compound (11bb).

The deprotection reaction for  $R^{P3}$  is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

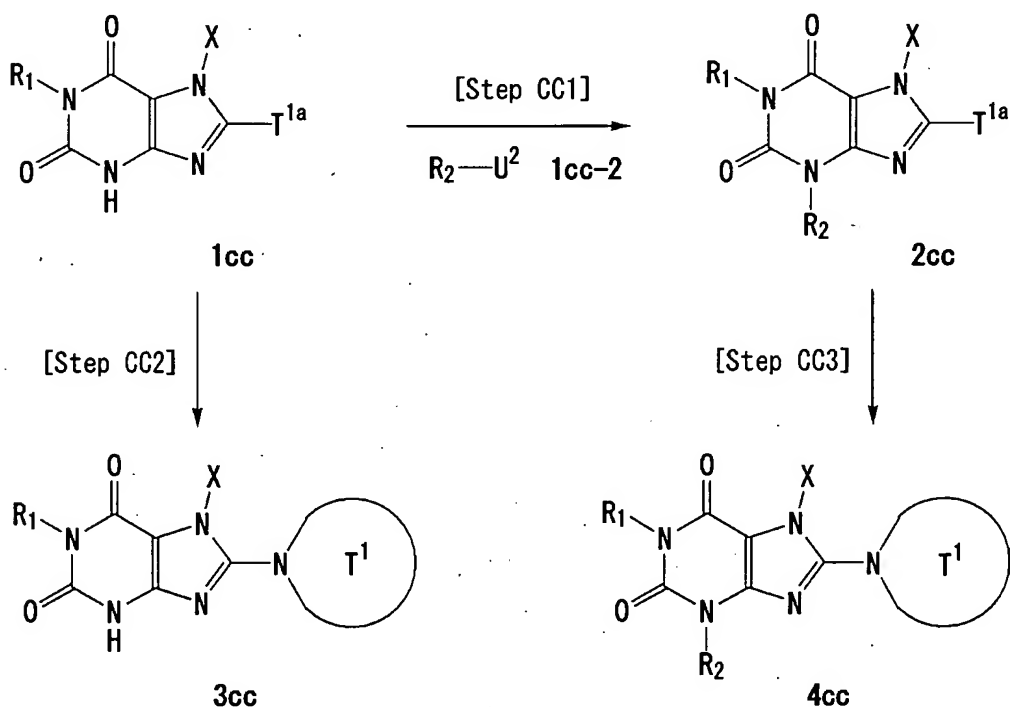
[Step BB10]

In this step, a substituent is introduced into the group at the 3-position of compound (10bb), through a substitution reaction between compound (10bb) and compound (10bb-2), and then  $R^{P3}$  is removed to give compound (12bb).

The substitution reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

The deprotection reaction for  $R^{P3}$  is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method CC



[Step CC1]

In this step, a substituent is introduced into the group at the 3-position of compound (1cc), through a substitution reaction between compound (1cc) and compound (1cc-2), to give compound (2cc).

The substitution reaction is conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

[Step CC2][Step CC3]

In these steps,  $R^{P3}$  is removed from compounds (1cc) and (2cc), to give compounds (3cc) and (4cc), respectively.

The deprotection reaction for  $R^{P3}$  is conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

The methods described above are representative methods for producing compounds (I) and (II) of the present invention. The starting compounds and various reagents to be used in the methods for producing the compounds of the present invention may be salts, hydrates, or solvates, depending on the type of starting materials and solvents to be used, and are not limited providing they do not inhibit the reactions. The types of solvents to be used depend on the types of starting compounds and reagents to be used, and are not limited providing they dissolve starting materials to some extent and do not inhibit the reactions. When compounds (I) and (II) of the present invention are obtained in free forms, such compounds can be converted to salts or hydrates, which are the possible forms of compounds (I) and (II) described above, according to a conventional method.

When compounds (I) and (II) of the present invention are obtained as salts or hydrates, such products can be converted to free forms of compounds (I) and (II), as described above, according to a conventional method.

In addition, various isomers of compounds (I) and (II) of the present invention (for example, geometric isomers, enantiomers on the basis of asymmetric carbon, rotamers, stereoisomers, and tautomers) can be purified and isolated by typical isolation techniques including recrystallization, diastereomer salt method, enzyme-based resolution method, and various chromatographic methods (for example, thin layer chromatography, column chromatography, and gas chromatography).

The pharmaceutical agents of the present invention can be obtained by combining active ingredients, *i.e.*, a DPP-IV inhibitor and a biguanide agent or a pharmaceutical agent that is able to enhance the effects of active circulating GLP-2. The active ingredients described above may be formulated separately or in combination, and they may be mixed with pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders, and similar. The dosage form of the pharmaceutical agents described above includes oral preparations, for example, granules, microgranules, powders, tablets, coated tablets, capsules, and syrups; and non-oral preparations, for example, injections (intravenous injections, subcutaneous injections, intramuscular injections, etc.), suppositories, and external preparations (transdermal therapeutics, ointments, etc.).

Such formulations can be achieved by using typical excipients, binders, disintegrating agents, lubricants, colorants, flavoring agents; and if required, stabilizers, emulsifiers, absorbent agents, detergents, pH adjusters, preservatives, antioxidants, etc., and materials commonly used as ingredients of pharmaceutical preparations according to conventional methods. These materials include, for example, (1) animal and vegetable oils, such as soya bean oil, beef tallow, and synthetic glyceride; (2) hydrocarbons, such as liquid paraffin, squalane,

and solid paraffin; (3) ester oils, such as octyldodecyl myristate and isopropyl myristate; (4) higher alcohols, such as cetostearyl alcohol and behenyl alcohol; (5) silicon resins; (6) silicon oils; (7) detergents, such as polyoxyethylene fatty acid ester, sorbitan fatty acid ester, glycerin fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, and polyoxyethylene polyoxypropylene block co-polymer; (8) water-soluble polymers, such as hydroxyethyl cellulose, poly-acrylic acid, carboxyvinyl polymer, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, and methyl cellulose; (9) lower alcohols, such as ethanol and isopropanol; (10) polyhydric alcohols such as glycerin, propylene glycol, dipropylene glycol, and sorbitol; (11) sugars such as glucose and sucrose; (12) inorganic powder, such as anhydrous silicic acid, magnesium aluminum silicate, and aluminum silicate; and (13) pure water.

The excipients include, for example, lactose, corn starch, white sugar, glucose, mannitol, sorbitol, crystal cellulose, and silicon dioxide. The binders include, for example, polyvinyl alcohol, polyvinyl ether, methyl cellulose, ethyl cellulose, arabic gum, tragacanth, gelatin, shellac, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, polypropylene glycol-polyoxyethylene block co-polymer, meglumine, calcium citrate, dextrin, and pectin. The disintegrating agents include, for example, starch, agar, gelatin powder, crystalline cellulose, calcium carbonate, sodium bicarbonate, calcium citrate, dextrin, pectin, and calcium carboxymethyl cellulose. The lubricants include, for example, magnesium stearate, talc, polyethylene glycol, silica, and hydrogenated vegetable oil. The colorants include those that are pharmaceutically acceptable. The flavoring agents include cocoa powder, peppermint camphor, aromatic powder, peppermint oil, Borneo camphor, and cinnamon powder. The antioxidants include those that are pharmaceutically acceptable, such as ascorbic acid and  $\alpha$ -tocopherol.

The oral preparation can be produced by combining the active ingredients with an excipient; and if required, a binder, a disintegrating agent, a lubricant, a colorant, a flavoring agent, or such; and formulating the mixture into powders, microgranules, granules, tablets, coated tablets, capsules, or such; according to conventional methods. Tablets and granules may be coated with sugar or gelatin, or if required, any other appropriate coatings. Solutions, such as syrups or injectable preparations to be administered, can be formulated by combining a compound of the present invention with a pH adjustor, a solubilizing agent, an isotonicizing agent, or such; and if required, with an auxiliary solubilizing agent, a stabilizer, a buffer, a suspending agent, an antioxidant, or the like; according to conventional methods. The solution may be freeze-dried. Examples of preferred suspending agents are: methylcellulose, Polysorbate 80, hydroxyethyl cellulose, arabic gum, powdered tragacanth, sodium carboxymethylcellulose, and polyoxyethylenesorbitan mono-laurate. Examples of preferred auxiliary solubilizing agents are: polyoxyethylene hydrogenated castor oil, Polysorbate 80, nicotinamide, and

polyoxyethylenesorbitan mono-laurate. Examples of preferred stabilizers are: sodium sulfite, sodium metasulfite, and ether. Examples of preferred preservatives are: methyl para-oxybenzoate, ethyl para-oxybenzoate, sorbic acid, phenol, cresol, and chlorocresol. There are no limitations on the types of methods for producing an external preparation, and such preparations can be produced by conventional methods. Various materials commonly used for producing pharmaceuticals, quasi drugs, cosmetics, and others, including animal and vegetable oils, mineral oils, ester oils, wax, higher alcohols, fatty acids, silicone oil, detergents, phospholipids, alcohols, polyhydric alcohols, water-soluble polymers, clay minerals, and pure water can be included as base materials. Furthermore, external preparations of the present invention can contain pH adjustors, antioxidants, chelating agents, antibacterial/antifungal agents, colorants, and flavoring agents, as required. Additionally, external preparations of the present invention can also contain agents that induce differentiation, promote blood flow, activate cells, and antimicrobials, anti-inflammatories, vitamins, amino acids, humectants, keratolytics, and others, if required.

There are no particular limitations on the types of administration methods for the pharmaceutical agents, according to the present invention. A DPPIV inhibitor and either a biguanide agent or a pharmaceutical agent that enhances the effects of active circulating GLP-2, may be used in combination at the time of administration. For example, administration methods may include (1) the administration of a preparation formulated by conjugating a DPPIV inhibitor and either a biguanide agent or a pharmaceutical agent that enhances the effects of active circulating GLP-2; (2) the simultaneous administration of two types of preparations, which are obtained by separately formulating a DPPIV inhibitor and either a biguanide agent or a pharmaceutical agent which enhances the effects of active circulating GLP-2; and (3) the separate administration of two types of preparations, which are obtained by separately formulating a DPPIV inhibitor and either a biguanide agent or a pharmaceutical agent that enhances the effects of active circulating GLP-2 at different times (for example, administering them in the order of the DPPIV inhibitor and then either a biguanide agent or a pharmaceutical agent which enhances the effects of active circulating GLP-2, or in reverse order).

The dose of the pharmaceutical agents according to the present invention can be selected based on the standard dose of each agent. The dose can be appropriately selected based on patient's age, weight, sex, severity of symptoms, dosage form, and disease type. When the DPPIV inhibitor to be administered orally or parenterally is (S)-1-((3-hydroxy-1-adamantyl)amino)acetyl-2-cyanopyrrolidine or (S)-1-(2-((5-cyanopyridin-2-yl)amino)ethyl-aminoacetyl)-2-cyanopyrrolidine, the dose can typically be selected from a range of 0.1 to 250 mg/adult/day, preferably 1 to 100 mg/adult/day. When the DPPIV inhibitor to be administered orally or parenterally is isoleucine thiazolidide,



isoleucine pyrrolidide, or valine pyrrolidide, the dose can typically be selected from a range of 0.01 to 2.0 mg/kg/day, preferably 0.01 to 1.0 mg/kg/day. When the DPPIV inhibitor is a compound represented by formula (I) or (II), or a salt or hydrate thereof, and it is to be administered orally to an adult, the dose can typically be selected from a range of 0.03 to 1000 mg/day, preferably 0.1 to 500 mg/day, more preferably 0.1 to 100 mg/day. When the DPPIV inhibitor is a compound represented by formula (I) or (II), or a salt or hydrate thereof, and it is to be administered parenterally to an adult, the dose can typically be selected from a range of about 1 to 3000  $\mu$ g/kg/day, preferably about 3 to 1000  $\mu$ g/kg/day. When the DPPIV inhibitor is to be used in combination with another agent, for example, a biguanide agent, the dose typically ranges from 10 to 2500 mg/adult/day, and preferably ranges from 100 to 1000 mg/adult/day.

In the present invention, both the DPPIV inhibitor and the biguanide agent can be administered once or several times at the daily dose described above.

The dose ratio between the respective agents in the pharmaceutical agents according to the present invention can be selected appropriately, based on patient's age, weight, sex, severity of symptoms, dosage form, and disease type. For example, the weight:weight dose ratio between the DPPIV inhibitor and the biguanide agent may typically fall within a range of 1:1 to 1:2500, preferably 1:10 to 1:250.

(S)-1-((3-hydroxy-1-adamantyl)amino)acetyl- indicated herein can be administered at a dose selected from the range of 3 to 1000  $\mu$ g/kg. When a DPPIV inhibitor is used in combination with another agent, for example, a biguanide agent, the dose typically ranges from 10 to 2500 mg/adult/day, and preferably ranges from 100 to 1000 mg/adult/day.

Compounds of the present invention represented by formulae (I) and (II) indicated above, can be produced by the methods described below in Examples. However, the compounds of the present invention are under no circumstances to be construed as being limited to the specific examples described below.

### [Production Examples]

#### Production Example 1

t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazin-1-carboxylate

#### (a) t-Butyl 5-methyl-4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 1.0 g of 5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one, 16 mg of 4-dimethylaminopyridine, 1.6 g of di-t-butyl dicarbonate, and 5 ml of tetrahydrofuran was stirred at room temperature overnight. Then, a 0.5-ml tetrahydrofuran solution containing 300 mg of di-t-butyl dicarbonate was added to the solution, and the resulting mixture was stirred at

room temperature for three hours. 5 ml of t-butyl methyl ether was added to the reaction mixture, and the mixture was cooled with ice. The resulting crystals were collected by filtration to give 1.63 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5        δ 1.72 (s, 9H) 3.93 (s, 3H) 8.38 (s, 1H) 8.54 (s, 1H)

(b) 2-Chloro-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

8.4 ml of lithium hexamethyldisilazide (1.0 M tetrahydrofuran solution) was added dropwise over one hour to a 300-ml tetrahydrofuran solution containing 1.68 g of t-butyl 5-methyl-4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-carboxylate and 4.15 g of  
10 hexachloroethane under a nitrogen atmosphere at 0°C. The resulting mixture was stirred for 30 minutes. 2N ammonia water was added to the solution, and the mixture was stirred for three hours. Then, the reaction solution was concentrated to 50 ml, and washed with 20 ml of t-butyl methyl ether. The solution was acidified with concentrated hydrochloric acid. The resulting precipitate was collected by filtration, and washed successively with 10 ml of water and 10 ml of  
15 t-butyl methyl ether. Thus, 1.03 g of the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 3.72 (s, 3H) 8.33 (s, 1H)

(c) 3-(2-Butynyl)-2-chloro-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

7.72 g of 2-chloro-5 methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]- pyridazin-4-one was suspended  
20 in 400 ml of tetrahydrofuran under a nitrogen atmosphere, and 14.22 g of triphenylphosphine and 3.85 g of 2-butyne-1-ol were added thereto. The resulting mixture was cooled to 0°C. A 100-ml tetrahydrofuran solution containing 12.55 g of azodicarboxylic acid di-t-butyl ester was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for three hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. 50 ml of dichloromethane and 50 ml of trifluoroacetic  
25 acid were added to the residue, and the mixture was stirred for 15 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in 400 ml of ethyl acetate, and washed with a 200 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution. The aqueous layer was extracted with 100 ml of ethyl acetate. The organic layers were combined together, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting  
30 residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 8.78 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J= 2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)

(d) t-Butyl

35 4-[1-(2-butyne)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

5 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone was added to a mixture consisting of 1.183 g of 3-(2-butynyl)-2-chloro-5-methyl-3,5-dihydroimidazo [4,5-d]pyridazin-4-one, 0.829 g of potassium carbonate, and 1.395 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate under a nitrogen atmosphere. The resulting mixture was heated at 130°C for 6 hours. The reaction mixture was cooled, and 50 ml of water was added thereto. Then, the mixture was extracted with 100 ml of ethyl acetate. The organic layer was washed twice with 50 ml of water and then with 50 ml of an aqueous solution saturated with sodium chloride. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.916 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:4).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

## Production Example 2

t-Butyl 4-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

(a) 7-(2-Butynyl)-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

55.3 ml of 1-bromo-2-butyne and 84.9 g of anhydrous potassium carbonate were added to a mixture of 100 g of 3-methyl xanthine [CAS No. 1076-22-8] and 1000 ml of N,N-dimethylformamide. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. 1000 ml of water was added to the reaction solution, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The resulting white precipitate was collected by filtration. The white solid was washed with water and then t-butyl methyl ether. Thus, 112 g of the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 11.16 (br.s, 1H)

(b) 7-(2-Butynyl)-8-chloro-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

112 g of 7-(2-butynyl)-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione was dissolved in 2200 ml of N,N-dimethylformamide, and 75.3 g of N-chlorosuccinimide was added thereto. The resulting mixture was stirred at room temperature for five hours. 2200 ml of water was added to the reaction solution, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hour. The white precipitate was collected by filtration, and the white solid was washed with water and, with t-butyl methyl ether. Thus, 117 g of the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br.s, 1H)

(c) 7-(2-Butynyl)-2,6,8-trichloro-7H-purine

A mixture of 2.52 g of 7-(2-butynyl)-8-chloro-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione and 100 ml of phosphorus oxychloride was stirred at 120°C for 14 hours. After the reaction mixture had been cooled, 4.15 g of phosphorus pentachloride was added to the solution. The resulting mixture was stirred at 120°C for 24 hours. After the reaction solution had been cooled to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran. The solution was poured into a saturated sodium bicarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The resulting organic layer was washed with water, then saturated brine, and was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate: hexane = 1:3) to give 2.40 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

(d) t-Butyl 4-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture of 2.4 g of 7-(2-butynyl)-2,6,8-trichloro-7H-purine, 1.46 g of sodium bicarbonate, 2.43 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate, and 45 ml of acetonitrile was stirred at room temperature for 2 hours and 20 minutes. Then, 0.73 g of sodium bicarbonate and 1.21 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate were added, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate-water, and the organic layer was washed with 1N hydrochloric acid, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with diethyl ether. The crystals were collected by filtration, and washed with diethyl ether. Thus, 3.0 g of the title compound was obtained as a white solid.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.42 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.48-3.55 (m, 4H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.89 (q, J=2Hz, 2H)

[Examples]

Example 1

Ethyl

[7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetate  
trifluoroacetate

(a) [7-Benzyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate

8.66 g of 7-benzylxanthine was dissolved in 300 ml of N,N-dimethylformamide, and 1.57 g of sodium hydride and 7.7 ml of chloromethyl pivalate were added thereto. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried

over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.66 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5        δ 1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H).

(b) [7-Benzyl-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate

2.66 g of [7-benzyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl  
2,2-dimethylpropionate was dissolved in 30 ml of N,N-dimethylformamide, and 1.6 g of  
potassium carbonate and 1 ml of methyl iodide were added thereto. The mixture was stirred at  
10 room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and washed  
with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over anhydrous magnesium  
sulfate, then filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was  
trituated with toluene. Thus, 2.16 g of the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

15        δ 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H).

(c) [1-Methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate

2.349 g of [7-benzyl-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl  
2,2-dimethylpropionate was dissolved in 100 ml of acetic acid, and 1 g of 10% palladium carbon  
was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature  
overnight. The reaction mixture was filtered and concentrated to give 1.871 g of the title  
20 compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

(d) [7-(2-Chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl

25 2,2-dimethylpropionate

1.60 g of [1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl  
2,2-dimethylpropionate, 1.83 g of 2-chlorophenylboronic acid, and 1.5 g of copper (II) acetate  
were suspended in 30 ml of N,N-dimethylformamide, and 3 ml of pyridine was added thereto.  
The mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture was filtered  
30 through a short column filled with silica gel, and the filtrate was diluted with ethyl acetate. The  
organic layer was washed with 1N hydrochloric acid, water, and saturated saline, and dried over  
anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated. The residue was  
suspended in ether, and the suspension was filtered. The filtrate was purified by silica gel  
column chromatography. Thus, 724 mg of the title compound was obtained from the fraction  
35 eluted with hexane-ethyl acetate (3:2).

(e) t-Butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

724 mg of [7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate was suspended in 15 ml of N,N-dimethylformamide, and 760 mg of N-chlorosuccinimide was added thereto. The reaction solution was stirred overnight, and then diluted with ethyl acetate. The solution was washed with water and 1N hydrochloric acid, and dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated. Thus, 764 mg of [8-chloro-7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate was obtained. This compound was mixed with 4 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate. The mixture was heated at 150°C, and stirred for three hours. Ethyl acetate and water were added to the reaction mixture, and the mixture was separated. The organic layer was washed with 1N hydrochloric acid, and dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 724 mg of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2).

(f) t-Butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

t-Butyl 4-[7-(2-chlorophenyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxy methyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in a mixture of 10 ml of methanol and 20 ml of tetrahydrofuran, and 200 mg of sodium hydride was added thereto. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated. The residue was suspended in ether and the mixture was filtered. Thus, 450 mg of the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sup>6</sup>)

δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

(g) t-Butyl

4-[2-chloro-7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate (g-1), and t-butyl

4-[2,6-dichloro-7-(2-chlorophenyl)-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate (g-2)

78 mg of t-butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 3 ml of phosphorus oxychloride, and the mixture was stirred at 120°C

overnight. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in 1 ml of tetrahydrofuran. This solution was poured into a suspension consisting of 50 mg of di-t-butyl dicarbonate, 1 ml of tetrahydrofuran, and 0.5 ml of water containing 100 mg of sodium bicarbonate. The resulting mixture was stirred at room temperature for three hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 16 mg of t-butyl 4-[2,6-dichloro-7-(2-chlorophenyl)-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2), and

10 mg of t-butyl 4-[2-chloro-7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:9).

(h) Ethyl

[7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetate trifluoroacetate

10 mg of t-butyl

4-[2-chloro-7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 10 mg of ethyl glycolate were dissolved in 0.2 ml of N-methylpyrrolidone, and 10 mg of sodium hydride was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours.

The reaction solution was dissolved in ethyl acetate, and the mixture was washed with 1N hydrochloric acid. Thus, 24 mg of t-butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-2-ethoxycarbonylmethoxy-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was obtained. 8 mg of this compound was dissolved in trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.11 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 447(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 4

Methyl

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]phenylacetate trifluoroacetate

(a) [7-(2-Butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate

1.871 g of [1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate was dissolved in 30 ml of N,N-dimethylformamide, and 1.5 g of

potassium carbonate and 0.7 ml of 2-butynyl bromide were added thereto. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.12 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2).

(b) 7-(2-Butynyl)-1-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

The title compound was obtained by treating [7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate by the same method as used in Example (1f).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.91 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H).

(c) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by treating 7-(2-butynyl)-1-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione by the same method as used in Example (1e).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

(d) Methyl

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]oxy]phenylacetate trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 10 mg of methyl 2-bromophenylacetate were dissolved in 0.2 ml of N,N-dimethylformamide, and 10 mg of potassium carbonate was added thereto. The mixture was stirred at 50°C overnight. Ethyl acetate was added to the reaction solution, and the mixture was washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.07 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 451(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 7

7-(2-Butynyl)-2-cyclopentyloxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one



trifluoroacetate

Using bromocyclopentane instead of methyl 2-bromophenylacetate in Example (4d), the title compound was obtained by the same method as used in Example 4.

MS *m/e* (ESI) 371(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

5

Example 9Ethyl2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]oxy]propionate

Using ethyl 2-bromopropionate instead of methyl 2-bromophenylacetate in Example (4d), trifluoroacetate of the title compound was obtained by the same method as used in Example 4. The compound was purified by chromatography using NH-silica gel (silica gel whose surface had been modified with amino groups: Fuji Silysia Chemical Ltd. NH-DM 2035). Thus, the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (20:1).

MS *m/e* (ESI) 404(MH<sup>+</sup>)

15

Example 117-(2-Butynyl)-2-methoxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate(a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate(a-1), and t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate (a-2)

20

5.127 g of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 75 ml of phosphorus oxychloride, and then the mixture was stirred at 120°C overnight. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in 50 ml of tetrahydrofuran. This solution was poured into a suspension consisting of 7 g of di-t-butyl dicarbonate, 50 ml of tetrahydrofuran, 100 g of sodium bicarbonate, and 200 ml of water, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the mixture was washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.348 g of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H)] was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1), and 1.238 g of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)] was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:9).

30

35

(b) 7-(2-Butynyl)-2-methoxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate  
 5 was dissolved in 0.2 ml of methanol, and 10 mg of sodium hydride was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for one hour. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid  
 10 chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.72 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 317( $\text{MH}^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 12

15 7-(2-Butynyl)-2-ethoxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one

Using ethanol instead of methanol in Example (11b), the trifluoroacetate of the title compound was obtained by the same method as used in Example 11. This compound was purified by chromatography using NH-silica gel. Thus, the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (20:1).

20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.42 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.40-3.42 (m, 4H) 3.46 (s, 3H) 4.51 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H).

MS *m/e* (ESI) 331( $\text{MH}^+$ )

25 Example 13

Ethyl [7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetate

Example 14

[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetic acid

30 Ethyl

[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetate trifluoroacetate and

[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetic acid trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI) 361( $\text{MH}^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)] were obtained by treating t-butyl

35 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate using ethyl 2-hydroxyacetate, instead of ethanol, by the same method as used in Example 11.

Ethyl [7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy] acetate trifluoroacetate was purified by chromatography using NH-silica gel. Thus, ethyl [7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetate [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.03 (s, 2H) ; MS *m/e* (ESI) 389(MH<sup>+</sup>)] was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (20:1)

#### Example 16

##### Ethyl

10 1-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]cyclopropane carboxylate

Using ethyl 1-hydroxycyclopropanecarboxylate instead of ethyl 2-hydroxyacetate in Example 13, the trifluoroacetate of the title compound was obtained by the same method as used in Example 13. The compound was purified by chromatography using NH-silica gel. Thus, 15 the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (20:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS *m/e* (ESI) 415(MH<sup>+</sup>)

20

#### Example 20

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-phenoxy-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using phenol instead of ethyl 2-hydroxyacetate in Example 13, the title compound was obtained by the same method as used in Example 13.

25 MS *m/e* (ESI) 379(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 22

7-(2-Butynyl)-1,2-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

30 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 2 mg of tetrakis(triphenylphosphine)palladium were dissolved in 0.2 ml of dioxane, and 0.2 ml of methylzinc chloride (1.5 M tetrahydrofuran solution) was added thereto. The mixture was stirred at 50°C for 0.5 hour. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified 35 by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.56 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 301(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 29

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-dimethylamino-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one

trifluoroacetate

8 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of an aqueous solution of 40% dimethylamine, and the mixture was stirred at 80°C for 5 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 6.95 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.83 (s, 6H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H) 3.56 (s, 3H) 4.90 (d, J=2.4Hz, 2H)

MS *m/e* (ESI) 330(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 41

7-(2-Butynyl)-2-(2-ethoxyethylamino)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-one

trifluoroacetate

10 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 20 µl of 2-ethoxyethylamine was added thereto. After the mixture had been stirred at 80°C for 12 hours, the reaction solution was concentrated by flushing with nitrogen. The resulting residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 6.95 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 374(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 53

(S)-1-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]pyrrolidine-2-carboxylic acid trifluoroacetate

Using L-proline t-butyl ester instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 4.07 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS *m/e* (ESI) 400(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 63

(R)-1-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]pyrrolidine-2-carboxylic acid trifluoroacetate

5           6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 15 mg of D-proline methyl ester hydrochloride and 50  $\mu$ l of triethylamine were added thereto. After the resulting mixture had been stirred at 80°C for 12 hours, the reaction solution was concentrated by flushing with  
10 nitrogen gas. The residue was dissolved in a solution consisting of 0.20 ml of ethanol and 0.20 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was stirred at room temperature for five hours, and then concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an  
15 acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.42 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 400( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 64

20 2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylamino]propionic acid trifluoroacetate

Using DL-alanine methyl ester hydrochloride instead of D-proline methyl ester hydrochloride in Example 63, 1.12 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 63.

25           MS *m/e* (ESI) 374( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 68Methyl

[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetate trifluoroacetate

30           6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 20  $\mu$ l of methyl mercaptoacetate and 6 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature  
35 for five hours. An aqueous solution saturated with ammonium chloride was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was

concentrated, and the residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid. The solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.83 mg of the title compound.

5 MS *m/e* (ESI) 391(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 73

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-ylsulfanyl)-1,7-dihydropurin-6-one  
trifluoroacetate

10 Using 2-mercaptopyridine instead of methyl mercaptoacetate in Example 68, 4.66 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 68.

MS *m/e* (ESI) 396(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 76

15 7-(2-Butynyl)-2-isopropylsulfanyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one  
trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 15 mg of the sodium salt of  
20 propane-2-thiol was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for five hours. A saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid. The solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an  
25 acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.56 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 79

30 [7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetic acid  
trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of N-methylpyrrolidone, and 20 µl of methyl mercaptoacetate and 6 mg  
35 of potassium carbonate were added thereto. After the mixture had been stirred at room temperature for five hours, an aqueous solution saturated with ammonium chloride was added to

the reaction solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated. The resulting residue was dissolved in a solution consisting of 0.20 ml of ethanol and 0.20 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was stirred at room temperature overnight, and then concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.96 mg of

7-(2-butynyl)-2-mercapto-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI)319(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] and 0.61 mg of [7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetic acid trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI)377(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)].

#### Example 82

7-(2-Butynyl)-2-cyano-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of N-methylpyrrolidone, and 10 mg of sodium cyanide was added thereto. The mixture was stirred at 50°C for 1 hour. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated to give 14 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-cyano-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate. 5 mg of this compound was dissolved in trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.12 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 312(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 83

7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carboxamide

(a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-carbamoyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

176 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 2 ml of N-methylpyrrolidone, and 100 mg of sodium cyanide was added thereto.

The mixture was stirred at 50°C for 0.5 hour. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated to give 170 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-cyano-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate.

98 mg of this compound was dissolved in a mixture of 3 ml of tetrahydrofuran and 2 ml of methanol, and 0.5 ml of an aqueous solution of 20% ammonia and 0.5 ml of an aqueous solution of 30% hydrogen peroxide were added thereto. The mixture was stirred at room temperature overnight. Ethyl acetate was added to the reaction solution, and the mixture was washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 77 mg of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=1.2Hz, 3H) 3.42-3.49 (m, 4H) 3.58-3.65 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 5.01 (d, J=2.4Hz, 2H) 5.54 (br, 1H) 7.61 (br, 1H)

(b) 7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carboxamide

77 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-carbamoyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1 ml of trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated. The residue was purified by chromatography using NH-silica gel. Thus, 49 mg of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (5:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.05-3.07 (m, 4H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.98 (s, 2H) 5.57 (br, 1H) 7.65 (br, 1H)

#### Example 86

7-(2-Butynyl)-2-methoxy-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one hydrochloride

(a)[7-Benzyl-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl

2,2-dimethylpropionate

A mixture consisting of 500 mg of [7-benzyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate, 0.38 ml of 2-bromoethyl benzene, 390 mg of anhydrous potassium carbonate, and 5 ml of N,N-dimethylformamide was stirred in an oil bath at 50°C for two hours. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water and then with saturated saline. The organic liquid was dried over anhydrous magnesium sulfate,



and then concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized with ethyl acetate-hexane to give 540 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.19 (s, 9H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.17-7.40 (m,

10H) 7.54 (s, 1H)

(b)[7-(2-Butynyl)-8-chloro-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethyl propionate

A mixture consisting of 540 mg of

[7-benzyl-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl

2,2-dimethylpropionate, 50 mg of 10% palladium carbon, and 8 ml of acetic acid was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered and then concentrated under reduced pressure to give 410 mg of residue.

The entire residue was combined with 0.15 ml of 1-bromo-2-butyne, 300 mg of anhydrous potassium carbonate, and 5 ml of N,N-dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was extracted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and then with saturated brine. The organic liquid was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 470 mg of residue.

The entire residue was combined with 180 mg of N-chlorosuccinimide and 5 ml of N,N-dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After 0.5 ml of an aqueous solution of 1M sodium thiosulfate had been added to the reaction solution, the mixture was extracted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and then with saturated brine. The organic liquid was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. 380 mg of the title compound was obtained by crystallization using ethyl acetate-hexane.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.21 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.11 (q, J=2Hz, 2H) 6.05 (s, 2H) 7.18-7.32 (m, 5H)

(c) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 380 mg

of[7-(2-butynyl)-8-chloro-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethyl propionate, 460 mg of t-butyl piperazine-1-carboxylate, and 0.5 ml of

N-methylpyrrolidone was stirred in an oil bath at 150°C for 15 minutes. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water and

then with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate/hexane (1/1). The solution was filtered through a small amount of silica gel, and then washed with ethyl acetate/hexane (1/1). The filtrate was combined with the washing solution. The mixed solution was concentrated under reduced pressure to give 570 mg of residue.

The entire residue was combined with 5 ml of tetrahydrofuran and 2.5 ml of methanol. 33 mg of sodium hydride was added to the mixture, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 1 ml of 1 N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and then the mixture was extracted with ethyl acetate and water, then was washed with water and then with saturated brine. The organic liquid was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give 350 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.85 (t, J=2Hz, 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 3.37 (br.s, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.87 (q, J=2Hz, 2H) 7.18-7.35 (m, 5H)

(d) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 290 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 4 ml of phosphorus oxychloride was heated and stirred in an oil bath at 120°C for 8 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in 5 ml of tetrahydrofuran. This solution was added dropwise to a mixture consisting of 250 mg of di-t-butyl dicarbonate, 10 ml of a saturated sodium bicarbonate solution, and 10 ml of tetrahydrofuran while the mixture was being stirred and cooled with ice. The mixture was incubated at room temperature for 4 hours, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water then with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using 30 to 50% ethyl acetate/hexane. Then, the material was further purified by reverse-phase column chromatography using 50 to 100% methanol/water to give 60 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.40-3.46 (m, 2H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.42-4.49 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H)

(e) 7-(2-Butynyl)-2-methoxy-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one hydrochloride

10 mg of sodium hydride (60%; oily) was added to a mixture consisting of 7 mg of

t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 0.5 ml of methanol. The mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. Water was added to the reaction solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and then with saturated brine, and concentrated. 0.5 ml of trifluoroacetic acid was added to the residue. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse-phase column chromatography using 20 to 80% methanol/water (containing 0.1% concentrated hydrochloric acid) to give 4.3 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (br.s, 3H) 2.85 (t, J=7Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.54 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.97 (br.s, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t, J=8Hz, 2H) 9.08 (br.s, 2H)

#### Example 88

##### Methyl

[7-(2-butynyl)-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetate hydrochloride

Using methyl thioglycolate instead of methanol and using potassium carbonate as a base in Example 86(e), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 86.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br.s, 4H) 3.50-3.56 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 4.23 (t, J=8Hz, 2H) 4.99 (s, 2H) 7.24-7.38 (m, 5H) 8.96 (br.s, 2H)

#### Example 95

7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

(a) t-Butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 1.0 g of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate, 580 mg of sodium acetate, and 10 ml of dimethyl sulfoxide was stirred in an oil bath at 80°C for 24 hours. The reaction solution was extracted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and then with saturated brine, then was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using 50 to 70% ethyl acetate/hexane and crystallized with ethyl acetate-hexane to give 800 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.44 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H)  
 (b) 7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was  
 5 dissolved in trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated. The residue was purified  
 by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile  
 phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.45 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 307(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### 10 Example 96

2-[7-(2-Butynyl)-2-dimethylamino-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydropurin-1-ylmethyl]benzo  
 nitrile hydrochloride

(a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-car  
 15 boxylate

A mixture consisting of 100 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate, 60 mg of  
 2-cyanobenzyl bromide, 68 mg of anhydrous potassium carbonate, and 1 ml of  
 N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 4 hours. Ethyl acetate/hexane  
 20 (1/1) and water were added to the reaction solution. The insoluble material was removed by  
 filtration. The filtrate was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with  
 water and then with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then  
 concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column  
 chromatography using 30 to 50% ethyl acetate/hexane to give 50 mg of the title compound.

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz,  
 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.39 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.71 (d, J=8Hz,  
 1H)

(b) t-Butyl

30 4-[7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-2-dimethylamino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazi  
 ne-1-carboxylate

A mixture consisting of 8 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(2-cyano  
 benzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate, 20  $\mu$ l of an aqueous  
 solution of 50% dimethylamine, and 0.2 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room  
 35 temperature for 2 hours. The reaction solution was extracted with ethyl acetate and water.  
 The organic layer was washed with water and with saturated brine, and concentrated. The

residue was separated by silica gel thin-layer chromatography using 70% ethyl acetate/hexane to give 6.5 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5     δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64 (m, 4H) 4.91, (q, J=2Hz, 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d, J=8Hz, 1H) 7.32 (t, J=8Hz, 1H) 7.46, (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (d, J=8Hz, 1H)

(c)

2-[7-(2-Butynyl)-2-dimethylamino-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydropurin-1-ylmethyl]benzo nitrile hydrochloride

10     6.5 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-2-dimethylamino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.5 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was allowed to stand at room temperature for 20 minutes. The reaction solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase column chromatography using 20 to 80%  
15     methanol/water (containing 0.1% concentrated hydrochloric acid) to give 6.4 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

20     δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.51 (br.s, 4H) 4.91 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1H) 7.83 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br.s, 2H)

#### Example 98

2-[7-(2-Butynyl)-2-methoxy-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydropurin-1-ylmethyl]benzonitrile hydrochloride

25     Using methanol instead of dimethylamine and using anhydrous potassium carbonate as a base in Example 96(b), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 96.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

30     δ 1.79 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.97 (s, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.19 (d, J=8Hz, 1H) 7.48 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H) 9.05 (br.s, 2H)

#### Example 109

7-Benzyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

(a) 7-Benzyl-1,7-dihydropurin-6-one

35     18.23 g of inosine was dissolved in 90 ml of dimethyl sulfoxide, and 16 ml of benzyl bromide was added thereto. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was poured into 3 L of ethyl acetate. The resulting supernatant was removed

and the precipitated oil was dissolved in 10% hydrochloric acid (135 ml). The solution was heated at 70°C with stirring for 4 hours. The solution was cooled to room temperature, and then neutralized to pH 7 using a 5N aqueous sodium hydroxide solution. The precipitated solid was collected by filtration, and dried to give 12.748 g of the title compound.

5 (b) t-Butyl 4-(7-benzyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)piperazine-1-carboxylate

12.748 g of 7-benzyl-1,7-dihydropurin-6-one was dissolved in 150 ml of N,N-dimethylformamide, and 7.9 g of N-chlorosuccinimide was added thereto. The reaction solution was stirred overnight, and then diluted with ethyl acetate. The solution was washed with water and 1N hydrochloric acid, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solution was filtered, and the filtrate was concentrated to give 6.103 g of 7-benzyl-8-chloro-1,7-dihydropurin-6-one. This compound was combined with 20 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated at 150°C. After being stirred for one hour, the reaction mixture was combined with ethyl acetate and water, and partitioned. The organic layer was washed with 1N hydrochloric acid, and dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.539 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (10:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

20 δ 1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H) 7.16-7.18 (m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H)

(c) 7-Benzyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

15 mg of t-butyl 4-(7-benzyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1 ml of N,N-dimethylformamide, and 10 mg of sodium hydride and 10 µl of methyl iodide were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 3 days, then ethyl acetate and water were added and the layers separated. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.31 mg of the title compound.

30 MS *m/e* (ESI) 325(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 115

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

35 (a) Ethyl 2-bromo-3-(2-butynyl)-5-cyano-3H-imidazole-4-carboxylate

4.56 ml of sulfuric acid was added to 170 ml of ethanol containing 16.80 g of

2-bromo-1H-imidazole-4,5-dicarbonitrile [CAS No. 50847-09-1], and the mixture was heated under reflux for 48 hours. The solution was cooled, and then 500 ml of ethyl acetate and 200 ml of water were added thereto. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in N,N-dimethylformamide, and 14.1 g of potassium carbonate and 8.6 ml of 2-butyryl bromide were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. 500 ml of ethyl acetate was added to the solution, and the mixture was washed three times with 300 ml of water, and then with 300 ml of a saturated sodium chloride solution. Then, the solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 4.09 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (9:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.16 (s, 2H)

(b) t-Butyl

4-[1-(2-butyryl)-4-cyano-5-ethoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

4.09 g of ethyl 2-bromo-3-(2-butyryl)-5-cyano-3H-imidazole-4-carboxylate was combined with 7.70 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated to 150°C with stirring for 50 minutes. The reaction mixture was dissolved in toluene. The mixture was purified by silica gel column chromatography. Thus, 4.47 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H)

(c) t-Butyl

4-[1-(2-butyryl)-5-ethoxycarbonyl-4-thiocarbamoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

5 ml of an aqueous solution of 50% ammonium sulfide was added to a 20-ml ethanol solution containing 0.80 g of t-butyl 4-[1-(2-butyryl)-4-cyano-5-ethoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated at 60°C for 14 hours. 100 ml of ethyl acetate and 50 ml of water were added to the mixture, and the organic layer was washed successively with 50 ml of water and 50 ml of a saturated sodium chloride solution. The reaction solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.58 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.54-3.59

(m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.41 (br.s, 1H) 8.88 (br.s, 1H)

(d) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-methylsulfanylcarbonimidoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

5           0.235 of trimethyl oxonium tetrafluoroborate was added to a 20-ml dichloromethane solution of 0.58 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-thiocarbamoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. 50 ml of dichloromethane was added to the solution, and the mixture was washed with 20 ml of a saturated sodium bicarbonate solution. The mixture was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give 0.55 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.39 (s, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

15 (e) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-methylsulfanylcarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

5 ml of a 2N aqueous solution of hydrochloric acid was added to a 30-ml ethanol solution of 0.55 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-methylsulfanylcarbonimidoyl-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated at 60°C for 5 hours. After the reaction solution had been concentrated under reduced pressure, 25 ml of ethyl acetate and 1N sodium hydroxide solution were added thereto. The aqueous layer was extracted with 25 ml of ethyl acetate, and the organic layers were combined together. The mixture was washed with 10 ml of a saturated sodium chloride solution containing 1 ml of 1N sodium hydroxide solution, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solution was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 10 ml of dichloromethane, and 0.10 ml of triethylamine and 0.256 g of di-t-butyl dicarbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 15 hours, and then 25 ml of ethyl acetate was added thereto. The mixture was washed successively with 10 ml of 0.1N hydrochloric acid, 10 ml of a saturated sodium bicarbonate solution, and 10 ml of a saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.15 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1).

35 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.40 (s, 3H) 3.16-3.20 (m, 4H)



3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

(f) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-hydroxymethyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.187 g of mercury (II) acetate and 0.090 of sodium borohydride were added to 8 ml of an ethanol solution containing 0.265 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-methylsulfanyl carbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. After 0.187 g of mercury (II) acetate and 0.090 of sodium borohydride had been added to the solution, the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. 100 ml of ethyl acetate and 50 ml of 0.5N hydrochloric acid were added to the solution, and the organic layer was washed successively with 50 ml of water and 50 ml of a saturated sodium chloride solution. The mixture was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. 0.172 g of the starting material was collected from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1). Then, 0.061 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:4).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.41 (t, J=4.8Hz, 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.36 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.75 (d, J=4.8Hz, 2H) 4.81 (q, J=2.3Hz, 2H)

(g) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-formyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.120 g of manganese dioxide was added to a 2-ml dichloromethane solution of 0.061 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-hydroxymethyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction solution was filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.055 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (7:3).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.45 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 10.36 (s, 1H)

(h) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.05 ml of methylhydrazine was added to a 2.5-ml ethanol solution of 0.055 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-formyl-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate. The mixture was stirred at 80°C for 15 hours, and then heated at 130°C for 14 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. Then, the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.035 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 387.4(MH<sup>+</sup>)

10 (i) 3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.4 ml of trifluoroacetic acid was added to a 0.4-ml dichloromethane solution of 0.0351 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The solvent was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.0295 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

20 δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 287.09(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 116

25 5-Benzyloxymethyl-3-(2-butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a) 5-Benzyloxymethyl-4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-sulfonic acid dimethylamide

2.08 g of triethylamine, 2.80 g of N,N-dimethyl sulfamoyl chloride, and 0.22 g of 4-dimethylaminopyridine were added to 50 ml of a dichloromethane solution of 3.04 g of 5-benzyloxy methylimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one [CAS NO. 82137-50-6] (R. Paul Gagnier, Michael J. Halat, and Brian A. Otter Journal of Heterocyclic Chemistry, 21, p481, 1984), and the mixture was heated under reflux for 4 hours. 250 ml of ethyl acetate was added to the solution, and the mixture was washed successively with 50 ml of an aqueous solution of 1N hydrochloric acid, 50 ml of a saturated sodium bicarbonate solution, and 50 ml of a saturated sodium chloride solution. The mixture was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under

reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.86 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:3).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 8.46 (s, 1H)

5 (b) 5-Benzyloxymethyl-2-chloro-4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-sulfonic acid dimethylamide

5.3 ml of n-butyl lithium (2.0 M cyclohexane solution) was added to a 150-ml tetrahydrofuran solution of 3.34 g of 5-benzyloxymethyl-4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-sulfonic acid dimethylamide under a nitrogen atmosphere at  $-78^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for one hour. Then, 10 20 ml of a tetrahydrofuran solution of 3.26 g of hexachloroethane was added to this solution. The mixture was allowed to warm to room temperature. 25 ml of a 5% aqueous solution of ammonium chloride was added to the solution, and the mixture was extracted with 50 ml of ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 25 ml of water and 25 ml of a 15 saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic liquid was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.31 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:3).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

20  $\delta$  3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

(c) t-Butyl

4-(6-benzyloxymethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 2.31 g of 5-benzyloxymethyl-2-chloro 25 -4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-sulfonic acid dimethylamide and 4.49 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate was heated at  $150^\circ\text{C}$  under nitrogen atmosphere for 2.5 hours. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.94 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

30  $\delta$  3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br.s, 1H)

(d) t-Butyl 4-[6-benzyloxymethyl-1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.74 g of potassium carbonate and 0.078 g of 2-butynyl bromide were added to a 20-ml 35 N,N-dimethylformamide solution of 0.216 g of t-butyl 4-(6-benzyloxymethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo

[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Then, 50 ml of ethyl acetate was added to the solution. The organic layer was washed three times with 20 ml of water, and then with 10 ml of a saturated sodium chloride solution. The solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.139 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H) 4.72 (s, 2H)

5.10 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

(e)

5-Benzyloxymethyl-3-(2-butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.0043 g of the title compound was obtained by treating 0.0073 g of t-butyl

4-[6-benzyloxymethyl-1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and purifying the product by the same method as used in Example 115(i).

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 393.28(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

### Example 117

3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

8 ml of a dichloromethane solution of 0.123 g of t-butyl

4-[6-benzyloxymethyl-1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate was cooled to -78°C under a nitrogen atmosphere, and 1.9 ml of boron trichloride (1.0 M dichloromethane solution) was added thereto. The mixture was stirred at -78°C for five hours, and 10 ml of a 1:1 mixed solvent of dichloromethane-methanol was added thereto. The mixture was stirred at -78°C for two hours, and then allowed to warm to room temperature. The solvent was concentrated under reduced pressure, and 10 ml of methanol was added thereto. Then, the solution was again concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 3 ml of pyridine, and the mixture was heated under reflux for two hours. 0.3 ml of this solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.005 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.21 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 273.16 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

5 Example 118

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide hydrochloride

(a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-(2-carbamoylphenoxy)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine  
10 -1-carboxylate

200 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 2.0 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 85 mg of salicylamide and 129 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at  $100^\circ\text{C}$  for 2 hours. After  
15 the reaction mixture had been cooled to room temperature, 5.0 ml of water was added thereto. After the mixture had been stirred at room temperature for 1 hour, the white precipitate was collected by filtration. The resulting white solid was washed with water and ether to give of 221 mg of the title compound (89%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )

20  $\delta$  1.43 (s, 9H) 1.79 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.23-3.27 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 3.48-3.52 (m, 4H) 4.95 (q,  $J=2.5\text{Hz}$ , 2H) 6.59 (td,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H) 6.63 (dd,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (ddd,  $J=8.0, 7.5, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (dd,  $J=7.5, 2.0\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 522( $\text{MH}^+$ )

(b)

25 2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide hydrochloride

210 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-(2-carbamoylphenoxy)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was combined with 3.5 ml of methanol and 2.1 ml of 4N hydrochloric acid-ethyl  
30 acetate solution. After the mixture had been stirred at room temperature for 4 hours, the reaction solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The resulting residue was washed with ethanol and ethyl acetate to give 177 mg of the title compound (96%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )

35  $\delta$  1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.28-3.32 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.54-3.58 (m, 4H) 5.04 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 6.96 (br.t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H) 6.99 (br.d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.46 (ddd,  $J=8.0, 7.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H) 7.93 (br.d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H)

MS *m/e* (ESI) 422(MH<sup>+</sup>-HCl)

Example 119

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

5 (a) 5-Methyl-1-trityl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

78.8 g of 5-methyl-1,5-dihydroimidazo [4,5-d] pyridazin-4-one [CAS No. 76756-58-6] (Shih-Fong Chen and Raymond P. Panzica, Journal of Organic Chemistry 46, p2467, 1981) was suspended in 2.5 L of dichloromethane at room temperature, and 78.8 of triethylamine was added thereto. 176 g of trityl chloride was added to the mixture, which was then stirred for  
10 three hours. 7.5 L of ethyl acetate was added to the mixture. After being washed successively with 3 L of water and 3 L of a saturated sodium chloride solution, the mixture was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 136.5 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (20:80 to 0:100).

15 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.79 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.87 (s, 1H)

(b) 2-Chloro-5-methyl-1-trityl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

220 ml of lithium hexamethyldisilazide (1.0 M tetrahydrofuran solution) was added to a 4-L tetrahydrofuran solution of 68.3 g of  
20 5-methyl-1-trityl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one at -75°C under a nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at -75°C for 1 hour. Then, 200 ml of a tetrahydrofuran solution of 82.3 g of hexachloroethane was added to the solution. The mixture was allowed to warm to -20°C. 5 L of 5% aqueous ammonium chloride was added, and the mixture was extracted with 4 L of ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 5 L of  
25 water and 5 L of a saturated sodium chloride solution. The solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in 150 ml of *t*-butyl methyl ether, and then collected by filtration. The solid was washed twice with 100 ml of *t*-butyl methyl ether to give 69.7 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

30 δ 3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 1H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.28-7.38 (m, 9H)

(c) *t*-Butyl

4-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

69.7 g of 2-chloro-5-methyl-1-trityl-1,5-dihydroimidazo [4,5-d] pyridazin-4-one was combined with 153.4 g of *t*-butyl piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred and  
35 heated to 100°C under nitrogen atmosphere. When the reaction mixture became easily stirrable, the temperature was raised to 150°C. The mixture was kept at this temperature for one hour.

The reaction solution allowed to cool and then suspended in 250 ml of *t*-butyl methyl ether. The suspended material was collected by filtration. The solid was washed twice with 200 ml of *t*-butyl methyl ether and three times with 200 ml of water. The solid was again washed twice with 200 ml of *t*-butyl methyl ether, and dried to give 50.3 g of the title compound.

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.50 (s, 9H) 3.56-3.62 (m, 4H) 3.73-3.80 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 8.16 (s, 1H) 12.65 (br.s, 1H)

(d) *t*-Butyl

10 4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

43.9 g of potassium carbonate and 27.8 ml of 2-butynyl bromide were successively added to a 5.5-L N,N-dimethylformamide solution of 88.4 g of *t*-butyl 4-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate at 15°C under a nitrogen atmosphere. The reaction solution was stirred at room temperature for 15 22 hours, and then poured into 10 L of water. The mixture was extracted with 5 L of ethyl acetate. The organic layer was successively washed twice with 5 L of water, and with 5 L of a saturated sodium chloride solution. The aqueous layer was extracted twice with 3 L of ethyl acetate. The organic layers were combined together, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified 20 by silica gel column chromatography. Thus, 54.3 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2 to 3:7).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.52 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.13 (s, 1H)

25 (e) 3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

200 ml of trifluoroacetic acid was added to 200 ml of a dichloromethane solution containing 54.3 g of *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was 30 concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in 500 ml of ethyl acetate. 1 L of 10% aqueous sodium bicarbonate solution was gradually added. Then, 1 L of ethyl acetate and 500 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution were added to the solution. The organic layer was separated. Then, the aqueous layer was extracted five times with 1 L of dichloromethane. The organic layers were combined together, washed with 500 ml of an 35 aqueous solution of 2N sodium hydroxide, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate to give

30.5g of the crystalline title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.05-3.09 (m, 4H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 3H)

5

#### Example 119-2

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one toluene-4-sulfonate

98.7 mg of 3-(2-butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one was dissolved in 1 ml of ethanol, and then 1 ml of an ethanol solution of 101 mg of p-toluenesulfonic acid monohydrate was added thereto while the solution was being stirred. The mixture was cooled with ice for two hours while being stirred. The precipitate was collected by filtration, and then dried under reduced pressure at 50°C for one hour to give 153.2 mg of the title compound.

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (t, J = 2 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.25-3.35 (m, 4H) 3.50-3.54(m, 4H) 3.70 (s, 3H) 5.13 (d, J = 2 Hz, 2H) 7.10 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.47 (d, J = 8 Hz, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.79 (br.s, 2H)

Furthermore, 107.95 mg of the title compound was recrystallized from acetone, yielding 84.9 mg of crystalline product.

20

#### Example 120

2-(3-Aminopiperidin-1-yl)-3-(2-butynyl)-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a) 9H-fluoren-9-ylmethyl 3-t-butoxycarbonylaminopiperidine-1-carboxylate

25 1.84 g of diisopropylethylamine and 4.71 g of diphenylphosphorylazide were added to 10 ml of a t-butanol solution of 5.01 g of 9H-fluoren-9-ylmethyl 3-carboxypiperidine-1-carboxylate, and the mixture was heated at 60°C under a nitrogen atmosphere for 18 hours. The reaction solution was cooled, and 150 ml of ethyl acetate was added thereto. The organic layer was washed successively with 100 ml of 5% aqueous sulfuric acid, 100 ml of 5% aqueous sodium bicarbonate solution, 100 ml of water, and 100 ml of a saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.88 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1).

35 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 1.45-1.72 (m, 3H) 1.82-1.87 (br.s, 1H) 3.09-3.30 (br.s, 2H) 3.58 (br.s, 2H) 3.82-3.98 (br.s, 1H) 4.24 (t, J=7.2 Hz, 1H) 4.27-4.48 (br.s, 2H) 4.52-4.59 (br.s, 1H) 7.32 (dd,



J=10.3, 10.0 Hz, 2H) 7.39 (t, J=10.0 Hz, 2H) 7.59 (d, J=10.0 Hz, 2H) 7.75 (d, J=10.3 Hz, 2H)

(b) t-Butyl piperidin-3-ylcarbamate

25 ml of diethylamine was added to 250 ml of an ethanol solution of 1.88 g of 9H-fluoren-9-ylmethyl 3-t-butoxycarbonylaminopiperidine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After the solution had been concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in a mixture consisting of 150 ml of toluene and 100 ml of 10% aqueous citric acid solution. The aqueous layer was made alkaline with a 5N aqueous sodium hydroxide solution, and then extracted twice with 100 ml of dichloromethane. The organic layers were combined together, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give 0.79 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 1.41-1.53 (m, 2H) 1.65-1.72 (m, 1H) 1.79-1.86 (m, 1H) 2.48-2.56 (m, 1H) 2.64-2.70 (m, 1H) 2.78-2.86 (m, 1H) 3.06 (dd, J=12.0, 4.0 Hz, 1H) 3.48-3.62 (br.s, 1H) 4.71-4.88 (br.s, 1H)

(c)

2-(3-Aminopiperidin-1-yl)-3-(2-butynyl)-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.020 g of 2-chloro-5-methyl-1-trityl-1,5-dihydroimidazo [4,5-d]pyridazine-4-one and 0.040 g of t-butyl piperidin-3-ylcarbamate were combined together, and the mixture was heated under a nitrogen atmosphere at 150°C for 1 hour. The reaction mixture was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.016 g of t-butyl [1-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperidin-3-yl]carbamate was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate. 0.0080 g of this compound was dissolved in 0.6 ml of N,N-dimethylformamide, and then 0.0038 g of potassium carbonate and 0.003 ml of 2-butynyl bromide were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was partitioned between 1 ml of ethyl acetate and 1 ml of water, and the organic layer was concentrated. The residue was dissolved in 0.5 ml of dichloromethane, and then 0.5 ml of trifluoroacetic acid was added thereto. After 1 hour, the reaction solution was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.0046 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.74-1.80 (br.s, 1H) 1.82 (br.s, 3H) 1.96-2.19 (br.m, 3H) 3.43-3.79 (br.m, 5H) 3.86 (s, 3H) 5.05 (br.d, J=16.0 Hz, 1H) 5.23 (br.d, J=16.0 Hz, 1H) 8.15 (s, 1H)

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide

53.0 g of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-(2-carbamoylphenoxy)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 160 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. 1250 ml of a 2 M aqueous sodium hydroxide solution was added drop wise to the reaction solution, and the mixture was stirred at room temperature for one hour and 50 minutes. The resulting white precipitate was collected by filtration. The white solid was washed with water and then with ethanol, and dried at 60°C overnight to give 42.8 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.78 (t, J=2.4 Hz, 3H) 2.82-2.86 (m, 4H) 3.18-3.22 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 4.91 (q, 2.4 Hz, 2H) 6.58 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.2, 2.0 Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 422(MH<sup>+</sup>)Example 1263-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]propionic acid trifluoroacetate

7 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 20 µl of 3-mercaptopropionic acid and 6 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for five hours. A saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid. The solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.60 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 391(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)Example 1297-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-propylsulfanyl-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

4.61 mg of the title compound was obtained by using propane-1-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS *m/e* (ESI) 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 142

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(thiazol-2-ylsulfanyl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

5        3.86 mg of the title compound was obtained by using thiazole-2-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS *m/e* (ESI) 402(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 146

10      7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-[1-(thiophen-2-yl)ethylsulfanyl]-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

0.51 mg of the title compound was obtained by using 1-(thiophen-2-yl)ethanethiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS *m/e* (ESI) 429(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15

Example 147

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

20        5 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol and 8 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for five hours. A saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue

25        was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid. The solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.75 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 399(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

30

Example 159

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(4-methylthiazol-2-ylsulfanyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

35        4.01 mg of the title compound was obtained by using 4-methylthiazol-2-thiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 416(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 229

7-(2-Butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

## 5 (a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-cyano-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 8 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate obtained in Example 96(a), 10 mg of sodium cyanide and 0.3 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate-water, and the organic layer was washed with water and then with saturated brine. The organic layer was concentrated. The residue was purified by thin layer chromatography (50% ethyl acetate/hexane) to give 6.1 mg of the title compound.

15 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (s, 3H) 3.50 (s, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.02 (d, J=8 Hz, 1H) 7.44 (t, J=8 Hz, 1H) 7.55 (t, J=8 Hz, 1H) 7.74 (d, J=8 Hz, 1H)

## (b)

20 7-(2-Butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

A mixture consisting of 6.1 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-cyano-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 0.2 ml of trifluoroacetic acid was stirred at room temperature for 20 minutes. The reaction solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase column chromatography using a 20% to 60% methanol/water (0.1% concentrated hydrochloric acid) solvent to give 5.0 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 3.30 (s, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 5.09 (s, 2H) 5.60 (s, 2H) 7.27 (d, J=8 Hz, 1H) 7.54 (t, J=8 Hz, 1H) 7.68 (t, J=8 Hz, 1H) 7.94 (d, J=8 Hz, 1H) 9.36 (br.s, 2H)

30 Example 230

3-[7-(2-Butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]pyridine-2-carboxylic amide trifluoroacetate

35 7 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 8 mg of 3-hydroxypyridine-2-carboxylic amide and 8 mg of

potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 100°C for 2 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.93 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 524(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 234

10 2-[7-(2-Butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

3.74 mg of the title compound was obtained by using salicylamide, instead of 3-hydroxypyridine-2-carboxylic amide, according to the method described in Example 230.

MS *m/e* (ESI) 523(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 235

2-[7-(2-Butynyl)-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

##### (a) t-Butyl

20 4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

100 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1.2 ml of N,N-dimethylformamide, and then 97 mg of 4-cyanobenzyl bromide and 68 mg of potassium carbonate were added thereto.

25 The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was purified by silica gel chromatography to give 71 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

30 δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.5 Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, 2.5 Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H)

##### (b)

2-[7-(2-Butynyl)-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

35 12 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.3 ml of

1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of salicylamide and 10 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 100°C for 12 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 6.69 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 523(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### 10 Example 238

2-[7-(2-Butynyl)-1-(3-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

(a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(3-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

100 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1.2 ml of N,N-dimethylformamide, and then 97 mg of 3-cyanobenzyl bromide and 68 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 12 hours. Then, a saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was purified by silica gel chromatography to give 71 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.5 Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, 2.5 Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H)

(b)

2-[7-(2-Butynyl)-1-(3-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

12 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(3-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.3 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of salicylamide and 10 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 100°C for five hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic

acid)) to give 8.76 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 523(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 242

5 8-(3-amino  
piperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile  
hydrochloride

#### (a) Benzyl 3-t-butoxycarbonylaminopiperidine-1-carboxylate

88 g of benzyl chloroformate (30% toluene solution) was added dropwise to a mixture  
10 consisting of 24.3 g of ethyl piperidine-3-carboxylate, 26 ml of triethylamine and 300 ml of ethyl  
acetate over 30 minutes while the mixture was being cooled with ice. The reaction mixture was  
filtered to remove insoluble material. The filtrate was again filtered through a small amount of  
silica gel. The filtrate was concentrated.

200 ml of ethanol and 40 ml of a 5 M aqueous sodium hydroxide solution were added to  
15 the residue. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution  
was concentrated, and 200 ml of water was added to the residue. The mixture was extracted  
with t-butyl methyl ether. 5 M aqueous hydrochloric acid was added to the aqueous layer, and  
the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and  
then with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and  
20 then concentrated to give an oily residue (30.9 g).

A mixture consisting of 30 g of this residue, 24.5 ml of diphenyl phosphoryl azide, 15.9 ml  
of triethylamine and 250 ml of t-butanol was stirred at room temperature for 1.5 hours. The  
mixture was further stirred in an oil bath at 100°C for 20 hours. The reaction solution was  
concentrated, and the residue was extracted with ethyl acetate-water. The organic layer was  
25 washed with dilute aqueous sodium bicarbonate solution and then with saturated brine. The  
organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated. The residue  
was purified by silica gel column chromatography using 10% to 20% ethyl acetate/hexane,  
followed by recrystallization from ethyl acetate-hexane to give 21.4 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

30 δ 1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br.s, 1H) 5.13 (s, 2H)  
7.26-7.40(m, 5H)

#### (b) t-Butyl piperidin-3-ylcarbamate

A mixture consisting of 10 g of benzyl 3-t-butoxycarbonylaminopiperidine-1-carboxylate,  
500 mg of 10% palladium carbon and 100 ml of ethanol was stirred at room temperature under a  
35 hydrogen atmosphere overnight. The catalyst was removed by filtration. The filtrate was  
concentrated and dried to give 6.0 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.47-1.80 (m, 4H) 2.45-2.60 (m, 1H) 2.60-2.75 (m, 1H) 2.75-2.90 (m, 1H)  
3.05 (dd, J=3 Hz, 12 Hz, 1H) 3.57 (br.s, 1H) 4.83 (br.s, 1H)

(c) t-Butyl [1-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

5 A mixture consisting of 1.25 g of 7-(2-butynyl)-2,6,8-trichloro-7H-purine, 1.0 g of t-butyl piperidin-3-ylcarbamate and 10 ml of acetonitrile was stirred at room temperature for 10 minutes. 0.63 ml of triethylamine was added dropwise over 10 minutes, and then the mixture was continuously stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction solution was partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with saturated brine. The  
10 organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated. The residue was crystallized with t-butyl methyl ether-hexane to give 1.79 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (s, 9H) 1.60-2.02 (m, 4H) 1.83 (t, J=2 Hz, 3H) 3.32-3.41 (m, 1H) 3.42-3.52 (m, 1H)  
3.67-3.76 (m, 1H) 3.80-3.91 (m, 1H) 4.76-4.90 (m, 3H)

15 (d) t-Butyl

[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

A mixture consisting of 1.79 g of t-butyl  
[1-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate, 1.0 g of sodium acetate  
and 18 ml of dimethyl sulfoxide was stirred in an oil bath at 120°C for three hours. The  
20 mixture was removed from the oil bath, and 18 ml of water was added to the reaction solution. The mixture was cooled to room temperature. The crystals were collected by filtration, and washed with water and then with t-butyl methyl ether. The crystals were then dried to give 1.59 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

25 δ 1.39 (s, 9H) 1.34-1.88 (m, 4H) 1.78 (s, 3H) 2.81 (t, J=11 Hz, 1H) 2.95 (t, J=11 Hz, 1H)  
3.48-3.60 (m, 2H) 3.64 (d, J=6 Hz, 1H) 4.90 (s, 2H) 6.94 (d, J=8 Hz, 1H)

(e) t-Butyl

[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

30 A mixture consisting of 100 mg of t-butyl  
[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate, 66 mg of anhydrous potassium carbonate, 70 mg of 2-cyanobenzyl bromide and 1 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for five hours. The reaction solution was partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water  
35 and then with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using



50% ethyl acetate/hexane to give 44.7 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.59-1.81 (m, 2H) 1.83 (t, J=2 Hz, 3H) 1.86-1.94 (m, 2H) 3.20-3.50 (m, 3H)  
3.66 (d, J=7 Hz, 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.88-5.06 (m, 3H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8 Hz, 1H) 7.38 (t,  
J=8 Hz, 1H) 7.51 (t, J=8 Hz, 1H) 7.70 (d, J=8 Hz, 1H)

(f) t-Butyl

[1-[7-(2-butynyl)-2-cyano-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

A mixture consisting of 15 mg of t-butyl [1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate, 20 mg of sodium cyanide and 0.2 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for three hours. The reaction solution was partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water and then with saturated brine. Then, the organic layer was concentrated, and the residue was purified by thin layer chromatography using 50% ethyl acetate/hexane solvent (developed three times) to give 10.3 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.52-1.98 (m, 4H) 1.81 (t, J=2 Hz 3H) 3.24 (dd, J=7 Hz, 12 Hz, 1H) 3.30-3.40 (m, 1H) 3.46-3.56 (m, 1H), 3.72 (d, J=12 Hz, 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.86-5.10 (m, 3H) 5.73 (s, 2H) 7.00 (d, J=8 Hz, 1H) 7.42 (t, J=8 Hz, 1H) 7.54 (dt, J=2 Hz, 8 Hz, 1H) 7.73 (dd, J=2 Hz, 8 Hz, 1H)

(g)

8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

A mixture consisting of 10.3 mg of t-butyl [1-[7-(2-butynyl)-2-cyano-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate and 0.2 ml of trifluoroacetic acid was stirred for 20 minutes. The reaction solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase column chromatography using 20% to 80% methanol/water (0.1% concentrated hydrochloric acid) solvent to give 8.0 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.60-1.74 (m, 2H) 1.79 (t, J=2 Hz, 3H) 1.88-2.03 (m, 2H) 3.14-3.28 (m, 2H) 3.42 (br.s, 1H) 3.52-3.82 (m, 2H) 4.98-5.12 (m, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.26 (d, J=8 Hz, 1H) 7.53 (t, J=8 Hz, 1H) 7.66 (t, J=8 Hz, 1H) 7.93 (d, J=8 Hz, 1H) 8.16 (br.s, 3H)

Example 243

2-[8-(3-Amino

piperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-2-methoxy-6-oxo-6,7-dihydropurin-1-ylmethyl]benzonitrile hydrochloride

A mixture consisting of 15 mg of t-butyl [1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate, 20 mg of anhydrous potassium carbonate and 0.2 ml of methanol was stirred for three hours. Subsequent steps were carried out according to the same procedure as used in Examples 242 (f) and (g). Thus, the title compound was synthesized.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.58-1.72 (m, 2H) 1.84-1.94 (m, 1H) 1.96-2.04 (m, 1H) 3.08-3.20 (m, 2H) 3.36-3.70 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.90-5.02 (m, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.20 (d, J=8 Hz, 1H) 7.47 (t, J=8 Hz, 1H) 7.63 (t, J=8 Hz, 1H) 7.87 (d, J=8 Hz, 1H) 8.12 (br.s, 3H)

Example 248

2-[8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

(a) t-Butyl

[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

700 mg of t-butyl

[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate was dissolved in 7.0 ml of dimethyl sulfoxide, and then 114 μl of methyl iodide and 299 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and 40 ml of water was added to the reaction solution. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and the white precipitate was collected by filtration. The resulting white solid was washed with water and then with hexane to give 540 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.72-1.94 (m, 4H) 1.81 (t, J=2.4 Hz, 3H) 3.16-3.92 (m, 5H) 3.72 (s, 3H) 4.91 (dd, J= 17.6, 2.4 Hz, 1H) 5.01 (d, J=17.6 Hz, 1H)

(b)

2-[8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

10 mg of t-butyl

[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate was dissolved in 0.3 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of salicylamide and 10 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 100°C for 2 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl

acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 5.54 mg of the title compound.

5 MS *m/e* (ESI) 436(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 258

3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-5-(2-propynyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

10 (a) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.299 g of triethylamine, 0.023 g of 4-dimethylaminopyridine and 0.645 g of di-t-butyl dicarbonate were added to 20 ml of an N,N-dimethylformamide solution of 0.448 g of 3-(2-butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate at room temperature, and the mixture was stirred for five hours. Then, 2 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution was added to this solution, and the mixture was stirred for one hour. The reaction solution was poured into a mixture of 200 ml of ethyl acetate and 100 ml of a saturated aqueous ammonium chloride solution. The organic layer was washed twice with 100 ml of water and then with 100 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic liquid was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.298 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

25 δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.41 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.17 (s, 1H) 9.92 (br.s, 1H)

(b) 3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-5-(2-propynyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.005 g of potassium carbonate and 0.003 ml of 3-bromo-1-propyne were added to 0.5 ml of an N,N-dimethylformamide solution of 0.010 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 10 hours. 1 ml of ethyl acetate and 1 ml of water were added to the reaction solution, and the layers were separated. The organic layer was concentrated, and the resulting residue was dissolved in a mixture consisting of 0.5 ml of dichloromethane and 0.5 ml of trifluoroacetic acid. The mixture was stirred for 1 hour, and then concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic

acid)) to give 0.011 g of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 311.29(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 266

5 3-(2-Butynyl)-5-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromo-3'-methoxy acetophenone according to the method described in Example 258(b).

10 MS *m/e* (ESI) 421.33(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 267

2-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]benz onitrile trifluoroacetate

15 The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromomethylbenzonitrile according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

20 δ 1.81 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.66-3.70 (m, 4H) 5.15 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 7.34 (dd, J=7.6,1.5Hz, 1H) 7.45 (td, J=7.6,1.5Hz, 1H) 7.59 (td, J=7.6,1.7Hz, 1H) 7.75 (dd, J=7.6,1.7Hz, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 388.32(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 297

25 2-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]-3-fl uorobenzonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromomethyl-3-fluorobenzonitrile according to the method described in Example 258(b).

30 MS *m/e* (ESI) 406.25(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 308

3-Benzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a) t-Butyl

35 4-(1-benzyl-6-benzyloxymethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-(6-benzyloxymethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and benzyl bromide according to the method described in Example 116(d).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5        δ 1.48 (s, 9H) 3.13-3.18 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.61 (s, 2H) 5.65 (s, 2H)  
7.20-7.35(m, 10H) 8.22 (s, 1H)

(b) 3-Benzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by treating t-butyl

10    4-(1-benzyl-6-benzyloxymethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 117.

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 3.31-3.37 (m, 4H) 3.40-3.46 (m, 4H) 5.68 (s, 2H) 7.22-7.36(m, 5H) 8.25 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 311.24(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### 15    Example 309

3-Benzyl-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a) t-Butyl

4-(1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

20    The title compound was obtained by using 3-benzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d] pyridazin-4-one trifluoroacetate according to the method described in Example 258(a).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.47 (s, 9H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.47-3.52 (m, 4H) 5.58 (s, 2H) 7.20-7.34(m, 5H) 8.20 (s, 1H) 10.04 (br.s, 1H)

(b) 3-Benzyl-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

25    trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl

4-(1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and methyl iodide according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

30    δ 3.29-3.35 (m, 4H) 3.36-3.41 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.68 (s, 2H) 7.21-7.34(m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 325.01(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 311

35    3-Benzyl-5-(2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl] piperazine-1-carboxylate and (2-bromoethyl)benzene according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5        δ 3.11 (t, J=8.1Hz, 2H) 3.24-3.29 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.46 (t, J=8.1Hz, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.09-7.34 (m, 10H) 8.20 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 415.54(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

### Example 332

10    1-(2-Butynyl)-6-methyl-7-oxo-2-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydroimidazo [4,5-d] pyridazine-4-carboxamide trifluoroacetate

(a) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-(cyano-hydroxymethyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

15        0.200 g of sodium cyanide and 0.010 ml of acetic acid were added to a 15 ml acetonitrile solution of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-methoxycarbonyl-4-formyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. 100 ml of ethyl acetate was added to the solution, and the mixture was washed twice with 50 ml of water and then with 50 ml of a  
20    saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.274 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:3).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

25        δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 4.68 (d, J=9.0Hz, 1H) 4.82 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.72 (d, J=9.0Hz, 1H)

(b) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-(carbamoyl-hydroxymethyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

30        3.2 ml of 30% aqueous hydrogen peroxide and 3.2 ml of 28% aqueous ammonia solution were added to an 8 ml methanol solution of 0.274 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-(cyano-hydroxymethyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate at 5°C, and the mixture was stirred for 15 hours. 100 ml of a saturated sodium hydrogen sulfite solution was added to the solution, and the mixture was extracted twice with  
35    100 ml of ethyl acetate. The organic layers were combined together. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The

residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.039 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with methanol-ethyl acetate (1:9).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.13-3.25 (m, 4H) 3.54-3.57 (m, 4H) 3.91 (s, 3H)  
5 4.33-4.37 (br.s, 1H) 4.77 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.54 (s, 1H) 5.63 (s, 1H) 6.82 (s, 1H)

(c) t-Butyl

4-[4-aminooxalyl-1-(2-butynyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.051 ml of triethylamine and a 1 ml dimethyl sulfoxide solution of 0.058 g of sulfur trioxide  
pyridine were added to a 2 ml dichloromethane solution of 0.038 g of t-butyl  
10 4-[1-(2-butynyl)-4-(carbamoyl-hydroxymethyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazin  
e-1-carboxylate at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. Then,  
0.102 ml of triethylamine and a 1 ml dimethyl sulfoxide solution of 0.116 g of sulfur trioxide  
pyridine were added, and the mixture was stirred at room temperature for 8 hours. 50 ml of  
ethyl acetate was added to the solution, and the organic layer was washed successively with 20  
15 ml of an aqueous solution of 1% sulfuric acid, 20 ml of a saturated sodium bicarbonate solution,  
and 20 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over  
magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by  
silica gel column chromatography. Thus, 0.021 g of the title compound was obtained from the  
fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:1).

20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 4.84  
(q, J=2.5Hz, 2H) 5.62 (br.s, 1H) 7.02 (br.s, 1H)

(d) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-carbamoyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-

25 2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[4-aminooxalyl-1-(2-butynyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate  
according to the method described in Example 115(h).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

30 δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.63-3.66 (m, 4H) 3.99 (s, 3H) 5.12  
(q, J=2.3Hz, 2H) 6.16 (s, 1H) 8.85 (s, 1H)

(e)

1-(2-Butynyl)-6-methyl-7-oxo-2-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-4-carbox  
amide trifluoroacetate

35 The title compound was obtained by using t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-carbamoyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-

2-yl]piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 115(i).

MS *m/e* (ESI) 330.18(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

### Example 338

5 3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate  
 (a) 2-bromo-1-(2-butynyl)-1H-imidazole-4,5-dicarbonitrile

69.8 g of potassium carbonate and 50 ml N,N-dimethylformamide solution of 74 ml of 1-bromo-2-butyne were added to a 520 ml N,N-dimethylformamide solution of 90.6 g of 2-bromo-1H-imidazole-4,5-dicarbonitrile [CAS No 50847-09-1], and the mixture was heated at 10 50°C for 8 hours. 1 L of ethyl acetate and 500 ml of water were added to the solution, and the organic layer was washed twice with 500 ml of water and then with 500 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 48.0 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:4).

15 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 4.85 (q, J=2.3Hz, 2H)

(b) Ethyl 2-bromo-1-(2-butynyl)-5-cyano-1H-imidazole-4-carboxylate

25 ml of concentrated sulfuric acid was added to a 500 ml ethanol solution of 48.0 g of 2-bromo-1-(2-butynyl)-1H-imidazole-4,5-dicarbonitrile, and the mixture was heated under reflux 20 for 110 hours. The reaction solution was cooled to room temperature, and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture consisting of 500 ml of ethyl acetate and 500 ml of water, and the pH of the solution was adjusted to 8 using potassium hydroxide. The aqueous layer was extracted with 500 ml of ethyl acetate, and the organic layers were combined together. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and 25 concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 21.7 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:3).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 4.46 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.85 (q, J=2.3Hz, 2H)

30 (c) t-Butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-ethoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

25.1 g of the title compound was obtained by using 21.7 g of ethyl 2-bromo-1-(2-butynyl)-5-cyano-1H-imidazole-4-carboxylate according to the method described in Example 115(b).

35 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m,



4H) 4.44 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)

(d) t-Butyl 4-[1-(2-butynyl)-4-carboxy-5-cyano-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate

16 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution was added to a 500 ml ethanol solution of 25.1 g of t-butyl

5 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-ethoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for two hours. Then, the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture consisting of 1L of ethyl acetate and 500 ml of water. 50 ml of 2N hydrochloric acid was added to the solution. The organic layer was washed with 200 ml of a saturated sodium chloride solution, and dried over  
10 magnesium sulfate. The organic liquid was concentrated under reduced pressure to give 23.2 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)

15 (e) t-Butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-hydroxymethyl-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate

6.9 g of triethylamine and then 100 ml tetrahydrofuran solution of 10.19 g of isobutyl chloroformate were added dropwise to 600 ml of tetrahydrofuran containing 22.9 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-4-carboxy-5-cyano-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate at -10°C.

20 After the precipitate had been removed by filtration, the solution was again cooled to -10°C. A 100 ml aqueous solution of 9.45 g of sodium borohydride was added dropwise to the solution. After one hour, 500 ml of ethyl acetate and 500 ml of water were added to the solution. The pH of the solution was adjusted to 5 using 1 N hydrochloric acid, and then adjusted to 10 using a saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was washed successively with 500 ml  
25 of water and 500 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 19.1 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (4:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

30 δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.26 (t, J=6.3Hz, 1H) 3.13-3.17 (m, 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.58 (q, J=2.3Hz, 2H) 4.64 (d, J=6.3Hz, 2H)

(f) t-Butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-formyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

3.28 g of manganese dioxide was added to a 5 ml dichloromethane solution of 1.35 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-hydroxymethyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate.

35 The reaction solution was stirred at room temperature for 15 hours, then stirred and heated under reflux for five hours. The solution was filtered, and then concentrated under reduced pressure.

The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.11 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:3).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.88 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.24-3.28 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 9.87 (s, 1H)

(g) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-ethoxycarbonylvinyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.038 g of sodium hydride was added to a 5 ml tetrahydrofuran solution of 0.243 g of ethyl diethylphosphonoacetate at 5°C under a nitrogen atmosphere. 0.310 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-formyl-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate dissolved in 5 ml of tetrahydrofuran was added, and the mixture was stirred for 30 minutes. 50 ml of ethyl acetate and 25 ml of 0.1N sodium hydroxide were added to the solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.380 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane(3:7).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.33 (t, J=7.4Hz, 3H) 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.25 (q, J=7.4Hz, 2H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

(h) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-carboxyvinyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-ethoxycarbonylvinyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 338(d).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

(i) t-Butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-azidecarbonylvinyl)-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 0.200 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-carboxyvinyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, 0.073 ml of triethylamine, and a 2 ml t-butanol solution of 0.108 ml of diphenylphosphoryl azide was heated at 50°C under a nitrogen atmosphere for 4 hours. 50 ml of ethyl acetate was added to the solution, and the mixture was washed with 20 ml of water. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.178 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:3).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.2Hz, 2H) 6.67 (d, J=15.4Hz, 1H) 7.56 (d, J=15.4Hz, 1H)

(j) t-Butyl 4-[4-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-1-(2-butynyl)-5-cyano-1H-imidazol-2-yl]

5 piperazine-1-carboxylate

A 10 ml t-butanol solution of 0.178 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-azidoethyl)-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate was heated under reflux under a nitrogen atmosphere for 15 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.169 g of the title compound

10 was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (9:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.16-3.19 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.51 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.83 (d, J=15.0Hz, 1H) 6.43-6.53 (m, 1H) 7.55-7.66 (m, 1H)

(k) t-Butyl 4-[4-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-1-(2-butynyl)-5-carbamoyl-1H-imidazol-2-yl]

15 piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[4-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-1-(2-butynyl)-5-cyano-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 332(b).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

20 δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.68 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.90 (br.s, 1H) 6.36 (br.d, J=14.8Hz, 1H) 6.92 (br.d, J= 8.4Hz, 1H) 7.45 (br.s, 1H) 7.52 (m, 1H)

(l) 3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate

0.1 ml of 5N hydrochloric acid was added to a 0.3 ml ethanol solution of 0.0075 g of

25 t-butyl

4-[4-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-1-(2-butynyl)-5-carbamoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.0043 g of the title compound.

30

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 5.15 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.60 (d, J=7.1Hz, 1H) 7.18 (d, J=7.1Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 272.32(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

35 Example 339

3-(2-Butynyl)-5-(2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one

trifluoroacetate(a) t-Butyl4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using

- 5 3-(2-butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate according to the method described in Example 258(a).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.35-3.39 (m, 4H) 3.60-3.64 (m, 4H) 5.07 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.55 (d, J=7.1Hz, 1H) 6.97 (d, J=7.1Hz, 1H)

- 10 (b) 3-(2-Butynyl)-5-(2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl

4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and (2-bromoethyl)benzene according to the method described in Example 258(b).

- 15 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.05 (t, J=7.3Hz, 2H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.26 (t, J=7.3Hz, 2H) 5.18 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.46 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.15 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.16-7.30 (m, 5H)

MS *m/e* (ESI) 376.36(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 20 Example 340

3-(2-Butynyl)-5-(2-phenoxyethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl

- 25 4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromoethyl phenyl ether according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.80 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.30 (t, J=5.5Hz, 2H) 4.44 (t, J=5.5Hz, 2H) 5.16 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.59 (d, J=6.1Hz, 1H) 6.87-6.91 (m, 3H) 7.20-7.24 (m, 2H) 7.50 (d, J=6.1Hz, 1H)

- 30 MS *m/e* (ESI) 392.34(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 3413-(2-Butynyl)-5-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl

- 35 4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromoacetophenone according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.79 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.64-3.68 (m, 4H) 5.16 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.61 (s, 2H) 6.65 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.37 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.57 (t, J=8.0Hz, 2H) 7.69 (t, J=8.0Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.0Hz, 2H)

5 MS *m/e* (ESI) 392.34(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 353

7-(2-Butynyl)-1,3-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione

(a) t-Butyl 4-[7-(2-butynyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

10 4.9 g of 8-chlorotheophylline and 5 g of potassium carbonate were dissolved in 100 mL of N,N-dimethylformamide, and then 2.4 mL of 1-bromo-2-butyne was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, and then diluted with ethyl acetate and washed with water. The resulting insoluble white solid was collected by filtration, and washed with ethyl acetate to give 3.8 g of

15 7-(2-butynyl)-8-chloro-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. Then, 1.8 g of the resulting 7-(2-butynyl)-8-chloro-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione was combined with 3.7 g of t-butyl 1-piperazine carboxylate, and the mixture was stirred at 150°C for one hour. After being cooled to room temperature, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, and then with saturated sodium chloride solution, and dried over

20 anhydrous magnesium sulfate. The solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.6 g of the title compound was obtained from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:4).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.52 (s, 3H)

25 3.58-3.61 (m, 4H) 4.88 (q, J=2.4Hz, 2H)

(b) 7-(2-Butynyl)-1,3-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione

2.5 g of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 15 mL of trifluoroacetic acid. The mixture was stirred at room temperature

30 for 30 minutes. The solvent was distilled off under reduced pressure. Then, the residue was purified by column chromatography using NH silica gel (silica gel with a surface that had been modified with amino groups: Fuji Silysia Chemical Ltd. NH-DM 2035). Thus, 1.6 g of the title compound was obtained from a fraction eluted with ethyl acetate.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

35 δ: 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.13-3.16 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.46-3.48 (m, 4H) 3.52 (s, 3H) 4.87 (q, J=2.4Hz, 2H)

Example 3547-(2-Butynyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione(a) t-Butyl 4-[7-(2-butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

1.1 g of 3-methylxanthine was dissolved in 15 mL of N,N-dimethylformamide, and then 1.0 g of potassium carbonate and 0.64 mL of 1-bromo-2-butyne were added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, and then diluted with ethyl acetate and washed with water. The resulting insoluble white solid was collected by filtration, and washed with ethyl acetate to give 1.3 g of 7-(2-butynyl)-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. Next, 1.3 g of the resulting 7-(2-butynyl)-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione was dissolved in 15 mL of N,N-dimethylformamide, and then 0.89 g of N-chlorosuccinimide was added to the mixture while being cooled on ice. This mixture was stirred at room temperature for 3 hours, and then diluted with ethyl acetate and washed with water. The resulting insoluble white solid was collected by filtration, and washed with ethyl acetate to give 1.1 g of 7-(2-butynyl)-8-chloro-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. Then, 1.4 g of the resulting 7-(2-butynyl)-8-chloro-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione was combined with 2.8 g of t-butyl 1-piperazine carboxylate, and the mixture was stirred at 150°C for one hour. This mixture was then cooled to room temperature, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, and then with saturated sodium chloride solution, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.1 g of the title compound was obtained from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:4).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.35-3.37 (m, 4H) 3.47 (s, 3H) 3.58-3.61 (m, 4H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.73 (s, 1H)

(b) 7-(2-Butynyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione

The title compound was obtained using t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate by the same procedure described in Example 353-(b).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H)

Example 355Methyl [7-(2-butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]

acetate trifluoroacetate

15 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate and 7 mg of potassium carbonate were dissolved in 1 mL of N,N-dimethylformamide, and 10  $\mu$ L of methyl bromoacetate was then added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, and then was diluted with ethyl acetate and washed with water. The solvent was distilled off, and then the residue was dissolved in 0.5 mL of trifluoroacetic acid. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was distilled off, and a half aliquot of the residue was purified by HPLC with a reverse-phase column, using water-acetonitrile-trifluoroacetic acid as the solvent for elution. Thus, 6.9 mg of the title compound was obtained.

MS *m/e* (ESI) 375( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 356

7-(2-Butynyl)-1-(2-ethoxyethyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-bromoethyl ethyl ether by the same procedure described in Example 355.

MS *m/e* (ESI) 375( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 357

7-(2-Butynyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1-(2-propynyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using propargyl bromide by the same procedure described in Example 355.

MS *m/e* (ESI) 341( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 358

1,7-bis(2-Butynyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using 1-bromo-2-butyne by the same procedure described in Example 355.

MS *m/e* (ESI) 355( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 359

[7-(2-Butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] acetonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained using bromoacetonitrile by the same procedure

described in Example 355.

MS *m/e* (ESI) 342(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 360

5 7-(2-Butynyl)-1-ethyl-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using ethyl iodide by the same procedure described in Example 355.

MS *m/e* (ESI) 331(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### 10 Example 361

7-(2-Butynyl)-3-methyl-1-[(2-oxo-2-phenyl)ethyl]-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-bromoacetophenone by the same procedure described in Example 355.

15 MS *m/e* (ESI) 421(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 362

7-(2-Butynyl)-1-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

20 The title compound was obtained using 2-bromo-4'-chloroacetophenone by the same procedure described in Example 355.

MS *m/e* (ESI) 455(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 363

25 7-(2-Butynyl)-3-methyl-1-(2-phenoxyethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-phenoxy ethyl bromide by the same procedure described in Example 355.

MS *m/e* (ESI) 423(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

30

#### Example 364

2-[7-(2-Butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]methyl benzonitrile trifluoroacetate

35 The title compound was obtained using 2-cyanobenzyl bromide by the same procedure described in Example 355.

MS *m/e* (ESI) 418(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)



Example 365Methyl4-[7-(2-butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-ylmethyl]5 benzoate trifluoroacetate

The title compound was obtained using methyl 4-(bromomethyl) benzoate by the same procedure described in Example 355.

MS *m/e* (ESI) 451(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

10 Example 366Methyl3-[7-(2-butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-ylmethyl]benzoate trifluoroacetate

The title compound was obtained using methyl 3-(bromomethyl) benzoate by the same procedure described in Example 355.

MS *m/e* (ESI) 451(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 3677-(2-Butynyl)-3-methyl-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione20 trifluoroacetate

The title compound was obtained using (2-bromoethyl) benzene by the same procedure described in Example 355.

MS *m/e* (ESI) 407(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

25 Example 3682-[7-(2-Butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]-N-phenylacetamide trifluoroacetate

25 mg of t-butyl 4-[1-carboxymethyl-3-methyl-7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1 mL of tetrahydrofuran. Then, 5  $\mu$ L of aniline, 9 mg of 1,1-carbonyldiimidazole, and 8  $\mu$ L of triethylamine were added to the mixture. The resulting mixture was stirred at 60°C for five hours. The solution was diluted with ethyl acetate and washed with water, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was distilled off, and then the residue was dissolved in 0.5 mL of trifluoroacetic acid. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was distilled off, and a half aliquot of the residue was purified by HPLC with a reverse-phase column using water-acetonitrile-trifluoroacetic acid as the solvent for

elution. Thus, 2.74 mg of the title compound was obtained.

MS *m/e* (ESI) 436(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 369

5 7-(2-Methoxyphenyl)-1,3-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
trifluoroacetate

(a) t-Butyl 4-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)piperazine-1-carboxylate

3.5 g of 8-chlorotheophylline and 11.69 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate were mixed and stirred at 110°C overnight. Then, the mixture was diluted with ethyl acetate and then with water. The resulting insoluble white solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate to give 3.65 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.48 (s, 9H) 3.38 (s, 3H) 3.54-3.57 (m, 7H) 3.66-3.69 (m, 4H) 11.58 (s, 1H)

15 (b) 7-(2-Methoxyphenyl)-1,3-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
trifluoroacetate

11 mg of t-butyl

4-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)piperazine-1-carboxylate, 15 mg of 2-methoxyphenylboronic acid, and 10 mg of copper (II) acetate were suspended in 0.5 mL of anhydrous tetrahydrofuran, and then 0.1 mL of pyridine was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for five days. The reaction solution was filtered through a short column filled with NH silica gel, and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in 0.5 mL of trifluoroacetic acid, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After the solvent was concentrated, the resulting residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography. Thus, 3.53 mg of the title compound was obtained.

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.05-3.20 (m, 4H) 3.29 (s, 3H) 3.50-3.51 (m, 7H) 3.81 (s, 3H) 7.04-7.07 (m, 2H)

7.26-7.30 (m, 1H) 7.47 (dt, J=2.0, 8.0Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 371(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### 30 Example 370

7-(2-Cyanophenyl)-1,3-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

(a) t-Butyl 4-[7-(2-formylphenyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]  
piperazine-1-carboxylate

226 mg of t-butyl

35 4-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)piperazine-1-carboxylate, 200 mg of 2-formylphenylboronic acid, and 200 mg of copper (II) acetate were suspended in 5 mL of

anhydrous tetrahydrofuran, and then 0.2 mL of pyridine was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for five days. The reaction solution was filtered through a short column filled with silica gel, and the filtrate was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 51 mg of the title compound was obtained from a fraction eluted with 1:1 hexane-ethyl acetate.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.42 (s, 9H) 3.10-3.14 (m, 4H) 3.25-3.34 (m, 7H) 3.60 (s, 3H) 7.53 (dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H) 7.63-7.67 (m, 1H) 7.73-7.78 (m, 1H) 8.02-8.04 (m, 1H) 9.86 (s, 1H)

(b) 7-(2-Cyanophenyl)-1,3-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

13 mg of t-butyl

4-[7-(2-formylphenyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]

piperazine-1-carboxylate and 10 mg of hydroxylamine hydrochloride were dissolved in a mixture containing 1 mL of ethanol and 0.2 mL of water. Approximately 10 mg of potassium acetate was added to the mixture. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and then washed with an aqueous solution of sodium bicarbonate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give t-butyl 4-[7-[2-(hydroxyiminomethyl)phenyl]-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate. This compound was dissolved in 0.5 mL of dichloromethane, and approximately 0.05 mL of triethylamine and 0.05 mL of methane sulfonyl chloride were then added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 0.5 hours. The solvent was distilled off, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give 4.14 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 366(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 371

7-(2-Vinylphenyl)-1,3-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

9 mg of potassium tertiary butoxide was dissolved in 1 mL of tetrahydrofuran, and then 31 mg of methyltriphenylphosphonium bromide was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 1 mL of tetrahydrofuran solution containing 20 mg of t-butyl 4-[7-(2-formylphenyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was added to the mixture, which was then stirred at room temperature for 1 hour. The reaction solution was diluted with ethyl acetate and then with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then filtered. The filtrate was

concentrated under reduced pressure to give 40 mg of t-butyl

4-[7-(2-vinylphenyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]

piperazine-1-carboxylate. 12 mg of this compound was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse phase high performance

5 liquid chromatography, to give 4.38 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 367(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

### Example 372

7-(2-Chlorophenyl)-1,3-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione

10 (a) 7-(2-Chlorophenyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

510 mg of theophylline, 1 g of 2-chlorophenylboronic acid, and 220 mg of copper (II) acetate were suspended in 10 mL of N,N-dimethylformamide, and then 1 mL of pyridine was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with 30% ammonia water. The organic  
15 layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was triturated with ether to give 147 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.72 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 7.43-7.51 (m, 3H) 7.57-7.60 (m, 1H) 7.68 (s, 1H)

20 (b) 8-Chloro-7-(2-chlorophenyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

138 mg of 7-(2-chlorophenyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione and 78 mg of N-chlorosuccinimide were suspended in 1 mL of N,N-dimethylformamide. The resulting mixture was stirred at room temperature for two hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium  
25 sulfate, and then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 151 mg of the title compound.

(c) t-Butyl 4-[7-(2-chlorophenyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

142 mg of 8-chloro-7-(2-chlorophenyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione was  
30 combined with 500 mg of t-butyl piperazine-1-carboxylate. The mixture was stirred at 150°C for 4 hours, and then diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 143 mg of the title compound was obtained from a fraction eluted with 2:3 hexane-ethyl acetate.

35 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.43 (s, 9H) 3.21-3.23 (m, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.31-3.35 (m, 4H) 3.58 (s, 3H) 7.42-7.51

(m, 3H) 7.55-7.57 (m, 1H)

(d) 7-(2-Chlorophenyl)-1,3-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione

102 mg of t-butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]

- 5 piperazine-1-carboxylate was dissolved in 5 mL of trifluoroacetic acid. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was distilled off, and the residue was purified by column chromatography using NH-silica gel. Thus, 109 mg of the title compound was obtained from a fraction eluted with 9:1 ethyl acetate and methanol.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ: 2.77 (dt, J=1.6, 4.8Hz, 4H) 3.24 (t, J=5.2Hz, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 7.41-7.44 (m, 2H) 7.48-7.51 (m, 1H) 7.55-7.56 (m, 1H)

### Example 373

7-(2-Chlorophenyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

- 15 (a) 7-Benzyl-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

- 2.882 g of 3-methylxanthine was suspended in 40 mL of N,N-dimethylformamide, and then 3 g of potassium carbonate and 2.5 mL of benzyl bromide were added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with 1N hydrochloric acid. The precipitated crystals were collected  
20 by filtration, and washed with ethyl acetate. Thus, 3.18 g of the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR(d<sup>6</sup>-DMSO)

δ: 3.32 (s, 3H) 5.42 (s, 2H) 7.27-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 11.13 (s, 1H)

(b) 7-Benzyl-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-ylmethyl 2,2-dimethylpropionate

- 3.18 g of 7-benzyl-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione was suspended in 40 mL of  
25 N,N-dimethylformamide. 2.6 g of potassium carbonate and 2.15 mL of chloromethylpivalate were added to the mixture. The resulting mixture was stirred at 40°C overnight. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus,  
30 4.26 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with 1:3 hexane and ethyl acetate.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.19 (s, 9H) 3.58 (s, 3H) 5.48 (s, 2H) 6.04 (s, 2H) 7.32-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)

(c) 3-Methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-ylmethyl 2,2-dimethylpropionate

- 35 4.26 g of 7-benzyl-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-ylmethyl 2,2-dimethylpropionate was dissolved in 100 mL of acetic acid, and 1.5 g of 10% palladium

carbon was then added. The resulting mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature overnight. The reaction solution was filtered with celite, and the filtrate was concentrated to give 2.98 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5        δ: 1.19 (s, 9H) 3.66 (s, 3H) 6.12 (s, 2H) 7.86 (s, 1H)

(d) 7-(2-Chlorophenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-ylmethyl 2,2-dimethyl-propionate

The title compound was obtained using

3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-ylmethyl 2,2-dimethylpropionate by the same  
10 procedure described in Example 372-(a).

(e) 8-Chloro-7-(2-chlorophenyl)-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

144 mg of 7-(2-chlorophenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-ylmethyl  
2,2-dimethyl-propionate was dissolved in a mixture containing 2 mL of methanol and 1 mL of  
tetrahydrofuran, and 20 mg of sodium hydride was then added. The resulting mixture was  
15 stirred at room temperature overnight. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and  
washed with 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over anhydrous magnesium  
sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was  
trituated with ethyl acetate-diethyl ether to give 72 mg of  
7-(2-chlorophenyl)-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione. This compound was dissolved in 1  
20 mL of N,N-dimethylformamide, and 35 mg of N-chlorosuccinimide was then added. The  
resulting mixture was stirred at room temperature overnight, and the reaction solution was  
diluted with ethyl acetate and washed with 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried  
over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced  
pressure to give 58 mg of the title compound.

25        <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 3.59 (s, 3H) 7.42 (dd, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.47 (dt, J=1.6, 9.2Hz, 1H) 7.54 (dt, J=1.6,  
7.2Hz, 1H) 7.61 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.93 (br, 1H)

(f) t-Butyl 4-[7-(2-chlorophenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]  
piperazine-1-carboxylate

30        58 mg of 8-chloro-7-(2-chlorophenyl)-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione was  
combined with 150 mg of 1-(tertiary butoxycarbonyl)piperazine, and the mixture was stirred at  
150°C for 4 hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water.  
The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was  
concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column  
35 chromatography. Thus, 44 mg of the title compound was obtained from a fraction eluted with  
ethyl acetate.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.41 (s, 9H) 3.17-3.24 (m, 4H) 3.25-3.41 (m, 4H) 3.53 (s, 3H) 7.41-7.51 (m, 3H) 7.55 (dd, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.66 (br, 1H)

(g) 7-(2-Chlorophenyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

5

8 mg of t-butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]

piperazine-1-carboxylate was dissolved in trifluoroacetic acid, and then the solution was concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography, to give 3.86 mg of the title compound.

10

MS *m/e* (ESI) 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.76 -2.79 (m, 4H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.53 (s, 3H) 7.40-7.43 (m, 2H) 7.48-7.53 (m, 2H)

15

#### Example 374

Methyl [7-(2-chlorophenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] acetate trifluoroacetate

18 mg of t-butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]

20

piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1 mL of N,N-dimethylformamide, and 0.1 mL of methyl bromoacetate and 10 mg of potassium carbonate were then added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid and the solution was concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography, to give 8.79 mg of the title compound.

25

MS *m/e* (ESI) 433(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 375

30

[7-(2-Chlorophenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]acetoneitrile trifluoroacetate

#### Example 376

2-[7-(2-Chlorophenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]acetamide trifluoroacetate

35

18 mg of t-butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]

piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1 mL of N,N-dimethylformamide, and 0.1 mL of bromoacetonitrile and 10 mg of potassium carbonate were then added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 1 mL of acetonitrile, and 0.05 mL of trimethylsilyl iodide was then added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then, methanol was added to the mixture. The reaction solution was concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography, to give 7.43 mg of

[7-(2-chlorophenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]-acetonitrile trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI) 400 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )] and 3.71 mg of [7-(2-chlorophenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]-acetamide trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI) 418 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )].

#### Example 377

7-(2-Chlorophenyl)-3-methyl-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-phenethyl bromide by the same procedure described in Example 374.

MS *m/e* (ESI) 465( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 378

7-(2-Chlorophenyl)-3-methyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using phenacyl bromide by the same procedure described in Example 374.

MS *m/e* (ESI) 479( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 379

7-(2-Methoxyphenyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-methoxyphenylboronic acid by the same procedure described in Example 373.

MS *m/e* (ESI) 476( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 380

[7-(2-Methoxyphenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]



acetonitrile trifluoroacetateExample 3812-[7-(2-Methoxyphenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]acetamide trifluoroacetate

- 5            [7-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] acetonitrile trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI) 396(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] and  
 2-[7-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]  
 acetamide trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] were obtained using t-butyl  
 4-[7-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]  
 10 piperazine-1-carboxylate by the same procedures as used in Examples 375 and 376.

Example 3827-(2-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

- 15            The title compound was obtained using t-butyl  
 4-[7-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]  
 piperazine-1-carboxylate and 2-bromoacetophenone by the same procedure described in  
 Example 374.

MS *m/e* (ESI) 475(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

20

Example 3837-(2-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

- 25            The title compound was obtained using t-butyl  
 4-[7-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]  
 piperazine-1-carboxylate and (2-bromoethyl) benzene by the same procedure described in  
 Example 374.

MS *m/e* (ESI) 461(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)Example 3847-(2-Vinylphenyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione(a) t-Butyl4-[7-benzyl-1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

- 35            The title compound was obtained using  
 7-benzyl-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-ylmethyl 2,2-dimethylpropionate by the

same procedure described in Example 373-(e) and (f).

(b) t-Butyl

4-[1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

2.227 g of t-butyl

4-[7-benzyl-1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 100 mL of acetic acid, and 1 g of 10% palladium carbon was then added. The resulting mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature overnight. The reaction solution was filtered. The filtrate was concentrated to give 1.89 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.09 (s, 9H) 1.41 (s, 9H) 3.36 (s, 3H) 3.37-3.42 (m, 4H) 3.45-3.50 (m, 4H) 5.82 (s, 2H)

(c) t-Butyl

4-[1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-7-(2-vinylphenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained using t-butyl

4-[1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate by the same procedure described in Examples 370 and 371.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.15 (s, 9H) 1.58 (s, 9H) 3.18 (br, 4H) 3.30 (br, 4H) 3.58 (s, 3H) 5.32 (d, J=11.2Hz, 1H) 5.75 (d, J=17.2Hz, 1H) 6.39 (dd, J=10.8, 17.2Hz, 1H) 7.34 (dd, J=1.2, 7.6Hz, 1H) 7.40 (dt, J=1.6, 7.2Hz, 1H) 7.46 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.69 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)

(d) 7-(2-Vinylphenyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione

187 mg of t-butyl 4-[1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-7-(2-vinylphenyl)-3-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 3 mL of methanol, and then 14 mg of sodium hydride was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was neutralized with 1N hydrochloric acid, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvent was distilled off. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 108 mg of t-butyl

4-[3-methyl-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]

piperazine-1-carboxylate was obtained from a fraction eluted with 3:2 hexane-ethyl acetate.

This compound was dissolved in 2 mL of trifluoroacetic acid and then concentrated. The

residue was purified using NH-silica gel. Thus, 84 mg of the title compound was obtained from a fraction eluted with 15:1 ethyl acetate and methanol.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 2.73 (t, J=5.2Hz, 4H) 3.19 (t, J=5.2Hz, 4H) 3.54 (s, 3H) 5.32 (dd, J=1.2, 10.8Hz, 1H)  
5.74 (d, J=0.8, 17.6Hz, 1H) 6.41 (dd, J=10.8, 17.2Hz, 1H) 7.33 (dd, J=1.2, 6.0Hz, 1H) 7.38 (dt,  
J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.45 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.68 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)

5

### Example 385

7-(2-Chlorophenyl)-3-ethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

(a) 2-Amino-7-benzyl-1,7-dihydropurin-6-one hydrochloride

100 g of guanosine was suspended in 500 mL of dimethylsulfoxide. 100 mL of benzyl  
bromide was added dropwise to the suspension at room temperature. The resulting reaction  
mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Then, 250 mL of concentrated  
hydrochloric acid was added to the reaction, and the resulting mixture was stirred at room  
temperature for 30 minutes. The reaction mixture was poured into 3 L of methanol, and the  
mixture was stirred overnight. The precipitated crystals were collected by filtration and then  
washed with methanol. The crystals were air-dried at 60°C for 24 hours to give 82.5 g of the  
title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(d6-DMSO)

δ: 5.23 (s, 2H) 7.32-7.42 (m, 5H) 8.92 (s, 1H)

(b) 7-Benzyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

20 A white suspension consisting of 12.88 g of 2-amino-7-benzyl-1,7-dihydropurin-6-one  
hydrochloride, 320 mL of acetic acid, and 32 mL of water was stirred at 110°C for 10 minutes,  
and then at 50°C for 10 minutes. Then, 32 mL of an aqueous solution containing 12.88 g of  
sodium nitrite was slowly added dropwise to the reaction mixture at 50°C. The resulting  
reaction mixture was stirred at 50°C for 15 hours. The resulting light brown suspension was  
filtered to give 4.27 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(d6-DMSO)

δ: 5.39 (s, 2H) 7.27-7.35 (m, 5H) 8.11(s, 1H) 10.86 (s, 1H) 11.57 (s, 1H)

(c) [7-Benzyl-3-(2,2-dimethyl-propionyloxy methyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]  
methyl 2,2-dimethyl-propionate

30 9.54 g of 7-benzyl xanthine was dissolved in 250 mL of N,N-dimethylformamide, and  
then 17 g of potassium carbonate and 14.2 mL of chloromethylpivalate were added. The  
resulting mixture was stirred at 50°C overnight. The reaction solution was diluted with ethyl  
acetate, and washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over  
anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvent was distilled off. The residue was  
purified by silica gel column chromatography. Thus, 12.8 g of the title compound was obtained  
from a fraction eluted with 3:2 hexane-ethyl acetate.

35

(d) [3-(2,2-Dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate

The title compound was obtained using

- 5 [7-benzyl-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate by the same procedure described in Example 384-(b).

(e)

[7-(2-Chlorophenyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] methyl 2,2-dimethyl propionate

The title compound was obtained using

- 10 [3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] methyl 2,2-dimethyl propionate by the same procedure described in Example 373-(d).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)

- 15 (f) t-Butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-1,3-bis-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained using

- 20 [7-(2-chlorophenyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] methyl 2,2-dimethyl propionate by the same procedure described in Example 373-(e) and (f).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m, 4H) 5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

(g) t-Butyl

- 25 4-[7-(2-chlorophenyl)-1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

2.227 g of t-butyl

- 4-[7-(2-chlorophenyl)-1,3-bis-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in a mixture containing 10 mL of tetrahydrofuran and 20 mL of methanol, and 0.518 mL of 1,8-diazabicyclo[5,4,0] undec-7-ene was then added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution. The resulting precipitated solid was collected by filtration and dried, to give 1.025 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

- 35 δ: 1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (brs, 1H)

(h) 7-(2-Chlorophenyl)-3-ethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-pur  
 in-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.3 mL of N,N-dimethylformamide, and 0.05  
 5 mL of iodoethane and 20 mg of potassium carbonate were then added. The resulting mixture  
 was stirred at 50°C overnight. Ethyl acetate was added to the reaction solution, and the mixture  
 was washed with water. The organic layer was concentrated. The residue was dissolved in  
 methanol, and then 5 mg of sodium hydride was added. The mixture was stirred at room  
 temperature for 3 hours. The reaction solution was neutralized with 1N hydrochloric acid, and  
 10 then extracted with ethyl acetate. The solvent was concentrated. The residue was dissolved in  
 trifluoroacetic acid, and then the solution was concentrated. The residue was purified by  
 reverse phase high performance liquid chromatography to give 4.49 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 375(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)15 Example 3867-(2-Chlorophenyl)-3-(2-oxo-2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using phenacyl bromide by the same procedure  
 described in Example 385-(h).

20 MS *m/e* (ESI) 465(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)Example 3877-(2-Chlorophenyl)-3-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate25 Example 3882-[7-(2-Chlorophenyl)-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl]-4-hydroxybutylic acid trifluoroacetate

7-(2-chlorophenyl)-3-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-  
 2,6-dione trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI) 431(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] and  
 30 2-[7-(2-chlorophenyl)-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl]-4-hydroxybut  
 ylic acid trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI) 449(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] were obtained using  
 α-bromo-γ-butyrolactone by the same procedure described in Example 385-(h).

Example 38935 2-[7-(2-Chlorophenyl)-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetamide trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-bromoacetamide by the same procedure described in Example 385-(h).

<sup>1</sup>H-NMR(d<sup>6</sup>-DMSO)

δ: 2.97-3.04 (m, 4H) 3.22-3.34 (m, 4H) 4.43 (s, 2H) 7.18 (brs, 1H) 7.49-7.59 (m, 2H)

5 7.62 (s, 1H) 7.66-7.71 (m, 2H) 10.90 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 404(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 390

[7-(2-Chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetic acid trifluoroacetate

(a) t-Butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-3-carboxymethyl-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

87 mg of t-butyl

15 4-[7-(2-chlorophenyl)-3-methoxycarbonylmethyl-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 2 mL of methanol, and 0.2 mL of an aqueous solution of 5N-sodium hydroxide was then added. The resulting mixture was stirred at room temperature for two hours, and then neutralized with 1N hydrochloric acid. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The solvent was distilled off to give the title compound.

(b) [7-(2-Chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetic acid trifluoroacetate

26 mg of t-butyl

25 4-[7-(2-chlorophenyl)-3-carboxymethyl-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give 10.73 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(d<sup>6</sup>-DMSO)

δ: 3.15-3.18 (m, 4H) 3.26 (s, 3H) 3.46-3.49 (m, 4H) 4.80 (s, 2H) 7.50-7.59 (m, 2H)

30 7.63-7.68 (m, 2H)

MS *m/e* (ESI) 419(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 391

2-[7-(2-Chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl] acetamide trifluoroacetate

(a) t-Butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-3-acetamide-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]  
piperazine-1-carboxylate

53 mg of t-butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-3-carboxymethyl-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]  
5 piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1 mL of tetrahydrofuran, and then 0.03 mL of  
triethylamine and 0.015 mL of ethyl chlorocarbonate were added. The resulting mixture was  
stirred at room temperature for 15 minutes, and 0.1 mL of an aqueous solution of 30% ammonia  
was then added. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water  
and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and  
10 filtered. The solvent was distilled off to give 53 mg of the title compound.

(b) 2-[7-(2-Chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]  
acetamide trifluoroacetate

53 mg of t-butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-3-acetamide-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]  
15 piperazine-1-carboxylate was dissolved in trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated.  
The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give  
23.31 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(d<sup>6</sup>-DMSO)

δ: 3.15-3.18 (m, 4H) 3.26 (s, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 4.76 (s, 2H) 7.50-7.59 (m, 2H)  
20 7.62-7.68 (m, 2H)

MS *m/e* (ESI) 418(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 392

[7-(2-Chlorophenyl)-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl] acetic acid  
25 trifluoroacetate

The title compound was obtained using t-butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-3-methoxycarbonylmethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]  
piperazine-1-carboxylate by the same procedure described in Example 390-(a) and (b).

MS *m/e* (ESI) 405(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 393

[7-(2-Chlorophenyl)-2,6-dioxo-1-phenethyl-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]  
acetic acid trifluoroacetate

The title compound was obtained using t-butyl

35 4-[7-(2-chlorophenyl)-3-methoxycarbonylmethyl-2,6-dioxo-1-phenethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-p  
urin-8-yl] piperazine-1-carboxylate by the same procedure described in Example 390-(a) and (b).

MS *m/e* (ESI) 509(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 394

2-[7-(2-Chlorophenyl)-2,6-dioxo-1-phenethyl-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]  
acetamide trifluoroacetate

The title compound was obtained using t-butyl 4-[7-(2-chlorophenyl)-3-carboxymethyl-2,6-dioxo-1-phenethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate by the same procedure described in Example 391-(a) and (b).

MS *m/e* (ESI) 508(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 395

[7-(2-Chlorophenyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)]-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate  
(a) [7-Benzyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate

8.66 g of 7-benzyl xanthine was dissolved in 300 mL of N,N-dimethylformamide, and then 1.57 g of sodium hydride and 7.7 mL of chloromethylpivalate were added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and then washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The solvent was distilled off. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.66 g of the title compound was obtained from a fraction eluted with 1:1 hexane-ethyl acetate.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H)

(b) [7-Benzyl-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate

2.66 g of [7-benzyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate was dissolved in 30 mL of N,N-dimethylformamide, and then 1.6 g of potassium carbonate and 1 mL of iodomethane were added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The solvent was distilled off. The residue was triturated with toluene to give 2.16 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H)

(c) [1-Methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate

2.16 g of the title compound was obtained using [7-benzyl-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate by the same procedure described in Example 385-(d).



<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H)

(d) [7-(2-Chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate

5 The title compound was obtained using [1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate by the same procedure described in Example 385-(e).

(e) t-Butyl

10 4-[7-(2-chlorophenyl)-3-(2,2-dimethyl-propionyloxymethyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained using [7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate by the same procedure described in Example 385-(f).

15 (f) t-Butyl 4-[7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained using t-butyl 4-[7-(2-chlorophenyl)-3-(2,2-dimethyl-propionyloxymethyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate by the same procedure described in Example 373-(e).

<sup>1</sup>H-NMR(d<sup>6</sup>-DMSO)

20 δ: 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H)

(g) 7-(2-Chlorophenyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

25 The title compound was obtained using t-butyl 4-[7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate by the same procedure described in Example 391-(b).

<sup>1</sup>H-NMR(d<sup>6</sup>-DMSO)

δ: 2.95-3.03 (m, 4H) 3.14 (s, 3H) 3.23-3.34 (m, 4H) 7.49-7.62 (m, 2H) 7.66-7.71 (m, 2H) 10.90 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

### Example 396

7-(2-Butynyl)-3-ethyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

(a) [7-(2-Butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate

35 1.871 g of [1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate was dissolved in 30 mL of N,N-dimethylformamide, and then 1.5 g of

potassium carbonate and 0.7 mL of 2-butynyl bromide were added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The solvent was distilled off. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.12 g of the title compound was obtained from a fraction eluted with 3:2 hexane-ethyl acetate.

(b) 7-(2-Butynyl)-1-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

The title compound was obtained using [7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate by the same procedure described in Example 395-(f).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.91 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H)

(c) t-Butyl 4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained using 7-(2-butynyl)-1-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione by the same procedure described in Example 395-(e).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H)

(d) 7-(2-Butynyl)-3-ethyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate by the same procedure described in Example 385-(h).

MS *m/e* (ESI) 331(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 397

7-(2-Butynyl)-3-benzyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using benzyl bromide by the same procedure described in Example 396-(d).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.03-3.06 (m, 4H) 3.38 (s, 3H) 3.38-3.41 (m, 4H) 4.84 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.21 (s, 2H) 7.26-7.30 (m, 3H) 7.52-7.54 (m, 2H)

MS *m/e* (ESI) 393(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 398

Methyl [7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate trifluoroacetate

The title compound was obtained using methyl bromoacetate by the same procedure described in Example 396-(d).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.00-3.03 (m, 4H) 3.34-3.36 (m, 4H) 3.40 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.78 (s, 2H) 4.84 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS *m/e* (ESI) 375(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 399

7-(2-Butynyl)-3-cyclobutyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

8 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.4 mL of N,N-dimethylformamide, and then 10 mg of potassium carbonate and 0.01 mL of cyclobutyl bromide were added. The resulting mixture was stirred at 50°C overnight. The reaction solution was diluted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid and the solution was concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography, to give 3.72 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 357(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 400

7-(2-Butynyl)-3-(2-tetrahydrofuranyl)methyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-bromomethyl tetrahydrofuran by the same procedure described in Example 399.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.70-1.77 (m, 1H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 1.88-1.93 (m, 1H) 1.97-2.06 (m, 2H) 3.01-3.04 (m, 4H) 3.34-3.36 (m, 4H) 3.39 (s, 3H) 3.77 (dd, J=8.4, 14.0Hz, 1H) 3.92-3.97 (m, 2H) 4.19 (dd, J=8.4, 13.6Hz, 1H) 4.45-4.50 (m, 1H) 4.83 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS *m/e* (ESI) 387(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 401

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetamide trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-bromoacetamide by the same procedure described in Example 399.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.68 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.15-3.19 (m, 4H) 3.23 (s, 3H) 3.46-3.51 (m, 4H) 4.55 (s, 2H)  
5 4.71 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.00 (br, 1H) 6.91 (br, 1H)

MS *m/e* (ESI) 360(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 402

10 Methyl [7-(2-butynyl)-1-methyl -2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]  
phenylacetate trifluoroacetate

The title compound was obtained using methyl 2-bromophenyl acetate by the same procedure described in Example 399.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.36-3.38 (m, 4H) 3.37 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)  
15 4.82 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.50 (s, 1H) 7.30-7.32 (m, 3H) 7.65-7.67 (m, 2H)

MS *m/e* (ESI) 451(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 403

20 7-(2-Butynyl)-3-propyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using iodopropane by the same procedure described in Example 399.

MS *m/e* (ESI) 345(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 404

25 7-(2-Butynyl)-3-(2-oxo-2-phenethyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione  
trifluoroacetate

The title compound was obtained using phenacyl bromide by the same procedure described in Example 399.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

30 δ: 1.85 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.96-2.99 (m, 4H) 3.28-3.31 (m, 4H) 3.41 (s, 3H) 4.85 (q,  
J=2.4Hz, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.50-7.54 (m, 2H) 7.61-7.65 (m, 1H) 8.02-8.05 (m, 2H)

MS *m/e* (ESI) 421(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 405

35 Ethyl 2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]  
propionate trifluoroacetate

The title compound was obtained using ethyl 2-bromopropionate by the same procedure described in Example 399.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.70 (d, J=7.2Hz, 3H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.00-3.03 (m, 4H)  
5 3.33-3.37 (m, 4H) 3.38 (s, 3H) 4.15-4.25 (m, 2H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.43 (q, J=7.2Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 403(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 406

10 7-(2-Butynyl)-3-(2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using α-bromo-γ-butyrolactone by the same procedure described in Example 399.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.59-2.68 (m, 1H) 2.69-2.91 (m, 1H) 3.01-3.03 (m, 4H)  
15 3.34-3.37 (m, 5H) 3.38 (s, 3H) 4.39-4.45 (m, 1H) 4.68 (dt, J=2.8, 9.2Hz, 2H) 4.84 (br, 2H)

MS *m/e* (ESI) 387(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 407

20 7-(2-Butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-ethoxyethyl bromide by the same procedure described in Example 399.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.01-3.06 (m, 4H) 3.33-3.46 (m, 4H) 3.39  
25 (s, 3H) 3.58 (q, J=7.2Hz, 2H) 3.77 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.26 (t, J=6.0Hz, 2H) 4.85 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS *m/e* (ESI) 375(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 408

30 7-(2-Butynyl)-3-isopropyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-iodopropane by the same procedure described in Example 399.

MS *m/e* (ESI) 345 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### 35 Example 409

7-(2-Butynyl)-3-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-di

one trifluoroacetate

The title compound was obtained using 1-bromopinacolone by the same procedure described in Example 399.

MS *m/e* (ESI) 401(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 4107-(2-Butynyl)-1-methyl-3-(2-oxopyrrolidin-3-yl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione hydrochloride

The title compound was obtained using 3-bromo-2-oxopyrrolidine by the same procedure described in Example 399.

<sup>1</sup>H-NMR(d6-DMSO)

δ: 1.80 (t, J=2Hz, 3H) 2.32-2.48 (m, 2H) 3.17 (s, 3H) 3.20-3.55 (m, 10H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 5.14 (t, J=10Hz) 7.94 (brs, 1H) 9.04 (brs, 2H)

Example 4117-(2-Butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate (a) t-Butyl4-[7-(2-butynyl)-1,3-bis-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

A mixture containing 1.0 g of [3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate, 0.28 mL of 1-bromo-2-butyne, 0.73 g of anhydrous potassium carbonate, and 15 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for two hours. The reaction solution was extracted with ethyl acetate-water. The organic layer was washed with water and saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The liquid was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using 20-30% ethyl acetate/hexane, to give 1.06 g of [7-(2-butynyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate.

The whole quantity of the compound was combined with 390 mg of N-chlorosuccinimide and 5 mL of N,N-dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction solution was extracted with ethyl acetate-water. The organic layer was washed with water and saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The liquid was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using 20-30% ethyl acetate/hexane to give 1.18 g of

[7-(2-butynyl)-8-chloro-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate.

The whole quantity of the compound was combined with 1.4 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at 150°C in an oil bath while being stirred for 30 minutes. The reaction solution was purified by silica gel column chromatography using 20-30% ethyl acetate/hexane to give 1.34 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.18 (s, 18H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.36 (t, J=5Hz, 4H) 3.58 (t, J=5Hz) 4.86 (q, J=2Hz, 2H) 6.02 (s, 2H), 6.03 (s, 2H)

(b) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

0.63 g of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-1,3-bis-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in a mixed solvent of 4 mL of tetrahydrofuran and 2 mL of methanol, and then 0.18 mL of diazabicyclo[5.4.0]undecene was added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.29 g of the title compound was obtained from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:5).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.19 (s, 9H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.86 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.00 (s, 2H) 9.08 (s, 1H)

(c) 7-(2-Butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

50 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate and 15 mg of potassium carbonate were dissolved in 1.2 mL N,N-dimethylformamide, and then 12 μL of 2-bromoethyl ethyl ether was added. The resulting mixture was stirred at 60°C for two hours, and then diluted with ethyl acetate and washed with water. The liquid was dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-3-(2-ethoxyethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was obtained from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1). Then, the resulting t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-3-(2-ethoxyethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in a mixed solvent of 1.0 mL of

tetrahydrofuran and 0.5 mL of methanol, and then 5 mg of sodium hydride was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction solution was neutralized with 2N hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate. Then, the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was distilled off to give t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate. A 1/4 equivalent of the resulting t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.5 mL of trifluoroacetic acid, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was distilled off. Then, a half aliquot of the residue was purified by HPLC using a reverse-phase column with water-acetonitrile-trifluoroacetic acid as the solvent for elution, to give 3.2 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 361( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 412

##### Methyl

[7-(2-butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]  
acetate trifluoroacetate

A 1/4 equivalent of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate obtained in Example 411-(c) and 7 mg of potassium carbonate were dissolved in 0.8 mL of N,N-dimethylformamide, and 10  $\mu\text{L}$  of methyl bromoacetate was then added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, and then diluted with ethyl acetate and washed with water. The liquid was dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated, and then the residue was dissolved in 0.5 mL of trifluoroacetic acid. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was distilled off, and a half aliquot of the residue was purified by HPLC using a reverse-phase column with water-acetonitrile-trifluoroacetic acid as the elution solvent, to give 3.2 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 433( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 413

7-(2-Butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-bromoacetophenone by the same procedure described in Example 412.



MS *m/e* (ESI) 479(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 414

##### Methyl

5 [7-(2-butynyl)-1-(2-ethoxyethyl)-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]  
acetate trifluoroacetate

##### (a) t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

10 1.1 g of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]  
piperazine-1-carboxylate and 0.43 g of potassium carbonate were dissolved in 15 mL of  
N,N-dimethylformamide. Then, 0.60 mL of chloromethylpivalate was added to the mixture on  
ice. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, and then diluted with  
ethyl acetate and washed with water. The resulting insoluble white solid was collected by  
15 filtration and washed with a mixed solution of hexane and ethyl acetate (1:1), to give 0.57 g of  
the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.18 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.33-3.36 (m, 4H) 3.57-3.59 (m, 4H)  
4.84 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.99 (s, 2H) 7.72 (s, 1H)

##### 20 (b) Methyl

[7-(2-butynyl)-1-(2-ethoxyethyl)-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl]  
acetate trifluoroacetate

40 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate and 17 mg of potassium carbonate were dissolved in 1.5 mL of  
25 N,N-dimethylformamide, and then 14 μL of 2-bromoethyl ethyl ether was added. The resulting  
mixture was stirred at 60°C for 5 hours, and then diluted with ethyl acetate and washed with  
water. The liquid was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was distilled off,  
and the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, t-butyl  
30 4-[7-(2-butynyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-1-(2-ethoxyethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was obtained from a fraction eluted with  
hexane-ethyl acetate (1:1). Then, the resulting t-butyl  
4-[7-(2-butynyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-1-(2-ethoxyethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in a mixed solvent of 1.0 mL of  
35 tetrahydrofuran and 0.5 mL of methanol, and 5 mg of sodium hydride was then added. The  
resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction solution was

neutralized with 2N hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate. Then, the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off. The resulting residue was dissolved in 1 mL of N,N-dimethylformamide, and 10 mg of potassium carbonate and 10  $\mu$ L of methyl bromoacetate were then added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours, and then diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 0.5 mL of trifluoroacetic acid. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was distilled off, and then a half aliquot of the residue was purified by HPLC using a reverse-phase column with water-acetonitrile-trifluoroacetic acid as the elution solvent, to give 6.2 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 433(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 415

##### Methyl

[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate trifluoroacetate

The title compound was obtained using 2-bromoacetophenone by the same procedure described in Example 414.

MS *m/e* (ESI) 479(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 416

Ethyl [7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate hydrochloride

(a) Ethyl (7-benzyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl) acetate

A mixture containing 3.0 g of 7-benzyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione, 2.0 g of anhydrous potassium carbonate, and 60 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at 40°C in an oil bath, and 1.5 g of ethyl bromoacetate was then added. The resulting mixture was stirred for four hours at 40°C. The reaction solution was diluted with ethyl acetate and water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The liquid was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using 20-40% (20% 2-propanol/ethyl acetate)/hexane to give 1.3 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.28 (t, J=7Hz, 3H) 4.23 (q, J=7Hz, 2H) 4.78 (s, 2H) 5.04 (s, 2H) 7.31-7.39 (m, 5H)

7.51 (s, 1H) 8.01 (br.s, 1H)

(b) Ethyl [7-benzyl-1-(2-phenylethyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl] acetate

A mixture containing 300 mg of ethyl (7-benzyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl) acetate, 250 mg of anhydrous potassium carbonate, 0.25 mL of 2-bromoethyl benzene, and 5 mL of N,N-dimethylformamide was stirred at 50°C in an oil bath for two hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate and water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The liquid was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using 10-20% (20% 2-propanol/ethyl acetate)/hexane to give 366 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.29 (t, J=7Hz, 3H) 2.95 (t, J=8Hz, 2H) 4.22 (t, J=8Hz, 2H) 4.24 (q, J=7Hz, 2H) 4.83 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.17-7.39 (m, 10H) 7.49 (s, 1H)

(c) Ethyl [7-(2-butynyl)-8-chloro-1-(2-phenylethyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl] acetate

A catalytic amount of 10% palladium carbon was added to a mixture containing 366 mg of ethyl [7-benzyl-1-(2-phenylethyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurine-3-yl] acetate and 10 mL acetic acid. The resulting mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature overnight. After the catalyst was removed by filtration, the liquid was concentrated under reduced pressure to give 320 mg of residue. The whole quantity of the concentrated residue was combined with 260 mg of anhydrous potassium carbonate, 0.1 mL of 1-bromo-2-butyne, and 5 mL of N,N-dimethylformamide. The resulting mixture was stirred at room temperature for two hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate and water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The liquid was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using 20-30% ethyl acetate/hexane to give 290 mg of an oily material. The whole quantity of the oily material was combined with 3 mL of N,N-dimethylformamide and 120 mg of N-chlorosuccinimide. The resulting mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction solution was extracted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The liquid was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using 20-30% ethyl acetate/hexane, to give 273 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.31 (t, J=7Hz, 3H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.94 (t, J=8Hz, 2H) 4.21 (t, J=8Hz, 2H) 4.25 (q, J=7Hz, 2H) 4.78 (s, 2H) 5.09 (q, J=2Hz, 2H) 7.19-7.24 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H)

(d) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-3-ethoxycarbonylmethyl-1-(2-phenylethyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

A mixture containing 273 mg of ethyl

- 5 [7-(2-butynyl)-8-chloro-1-(2-phenylethyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate and 360 mg of t-butyl piperazine-1-carboxylate was heated at 150°C in an oil bath for 30 minutes. The reaction solution was purified by silica gel column chromatography using 20-30% ethyl acetate/hexane to give 320 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ: 1.30 (t, J=7Hz, 3H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.33 (t, J=5Hz, 4H) 3.57 (t, J=5Hz, 4H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.25 (q, J=7Hz, 2H) 4.76 (s, 2H) 4.86 (q, J=2Hz, 2H) 7.19 (t, J=7Hz, 1H) 7.25-7.34 (m, 4H)

(e) Ethyl

[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate hydrochloride

- 15 A mixture containing 27 mg of t-butyl

- 4-[7-(2-butynyl)-3-ethoxycarbonylmethyl-1-(2-phenylethyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-8-yl] piperazine-1-carboxylate and 0.25 mL of trifluoroacetic acid was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction solution was concentrated, and the residue was purified by  
20 reverse-phase column chromatography using 20-80% methanol/water (containing 0.1% concentrated hydrochloric acid), to give 17 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO)

- δ: 1.22 (t, J=7Hz, 3H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.80 (t, J=8Hz, 2H) 3.22-3.28 (m, 4H)  
3.46-3.51 (m, 4H) 4.05 (t, J=8Hz, 2H) 4.17 (q, J=7Hz, 2H) 4.69(s, 2H) 4.96(q, J=2Hz, 2H)  
25 7.19-7.24 (m, 3H) 7.30 (t, J=7Hz, 2H)

Example 417

[7-(2-Butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetic acid hydrochloride

- 30 (f) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-3-carboxymethyl-1-(2-phenylethyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

A mixture containing 190 mg of t-butyl

- 35 4-[7-(2-butynyl)-3-ethoxycarbonylmethyl-1-(2-phenylethyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-8-yl] piperazine-1-carboxylate, 3 mL of ethanol, and 0.5 mL of 1N-aqueous sodium hydroxide solution was stirred in an oil bath at 50°C for two hours. 0.55 mL of an aqueous solution of 1N

hydrochloric acid was added to the reaction solution, and then extracted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and saturated sodium chloride solution, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The liquid was concentrated under reduced pressure, and ethyl acetate-hexane was added to the liquid for crystallization. Thus, 166 mg of the title

5 compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.34 (t, J=5Hz, 4H) 3.58 (t, J=5Hz, 4H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.82 (s, 2H) 4.85 (q, J=2Hz, 2H) 7.19 (t, J=7Hz, 1H) 7.24-7.33 (m, 4H)

10 (g) [7-(2-Butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetic acid hydrochloride

2.2 mg of the title compound was obtained using 22 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-3-carboxymethyl-1-(2-phenylethyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-8-yl] piperazine-1-carboxylate by the same procedure described in Example 416-(e).

15 <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO)

δ: 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.80 (t, J=8Hz, 2H) 3.23-3.28 (m, 4H) 3.46-3.53(m, 4H) 4.05 (t, J=8Hz, 2H) 4.59 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.19-7.25 (m, 3H) 7.30 (t, J=7Hz, 2H)

#### Example 418

20 7-(2-Butynyl)-3-[2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydro purine-2,6-dione hydrochloride

A mixture containing 20 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-3-carboxymethyl-1-(2-phenylethyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-8-yl] piperazine-1-carboxylate, 8 μL of diethyl cyanophosphate, 10 μL of triethylamine, 20 μL of pyrrolidine, and 0.3 mL of N,N-dimethylformamide stood at room temperature for 3 days. The reaction solution was diluted with ethyl acetate and water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated sodium chloride solution, and then concentrated. 0.5 mL of trifluoroacetic acid was added to the residue, and the resulting mixture was incubated at room temperature for 30 minutes. The reaction solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase column chromatography using 20-80% methanol/water (containing 0.1% concentrated hydrochloric acid) to give 3.2 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO)

35 δ: 1.76-1.84 (m, 5H) 1.95 (quint. J=7Hz, 2H), 2.79 (t, J=8Hz, 2H) 3.22-3.34 (m, 6H) 3.45-3.52 (m, 4H) 3.55 (t, J=7Hz, 2H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.68 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.18-7.26 (m, 3H) 7.31 (t, J=8Hz, 2H)

Example 419

2-[7-(2-Butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]-N-methylacetamide hydrochloride

5           The title compound was synthesized using an aqueous solution of methylamine by the same procedure described in Example 418.

<sup>1</sup>H-NMR(d6-DMSO)

          δ:1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.61 (d, J=5Hz, 3H) 2.79 (t, J=8Hz, 2H) 3.20-3.28 (m, 4H)  
 3.44-3.52 (m, 4H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.48 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.19-7.26 (m, 3H) 7.31 (t,  
 10   J=7Hz, 2H) 8.09 (brd, J=5Hz, 1H)

Example 420

2-[7-(2-Butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]-N-cyclopropyl acetamide hydrochloride

15           The title compound was synthesized using cyclopropylamine by the same procedure described in Example 418.

<sup>1</sup>H-NMR(d6-DMSO)

          δ:0.39-0.44 (m, 2H) 0.60-0.66 (m, 2H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.60-2.68 (m, 1H) 2.79 (t,  
 J=8Hz, 2H) 3.20-3.30 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.44 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz,  
 20   2H) 7.19-7.27 (m, 3H) 7.31 (t, J=8Hz, 2H) 8.27 (d, J=4Hz, 1H)

Example 421

2-[7-(2-Butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]-N-p  
henylacetamide hydrochloride

25           The title compound was synthesized using aniline by the same procedure described in Example 418.

<sup>1</sup>H-NMR(d6-DMSO)

          δ:1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.81 (t, J=8Hz, 2H) 3.20-3.30 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 4.05 (t,  
 J=8Hz, 2H) 4.74 (s, 2H), 4.98 (q, J=2Hz, 2H) 7.06 (t, J=8Hz, 1H) 7.18-7.35 (m, 7H) 7.56 (d,  
 30   J=8Hz, 2H) 9.01 (brs, 2H) 10.39 (s, 1H)

Example 422

2-[7-(2-Butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]-N-(  
2-propynyl) acetamide hydrochloride

35           The title compound was synthesized using propargylamine by the same procedure described in Example 418.

<sup>1</sup>H-NMR(d6-DMSO)

δ: 1.81 (t, J=3Hz) 2.80 (t, J=8Hz, 2H) 3.18 (t, J=2Hz 1H), 3.22-3.32 (m, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 3.90 (dd, J=2Hz, 5Hz, 2H) 4.03 (t, J=8Hz, 2H) 4.51 (s, 2H) 4.96 (q, J=2Hz, 2H) 7.16-7.34 (m, 5H) 8.66 (t, J=5Hz, 1H) 8.96 (br.s, 2H)

5

#### Example 423

Ethyl [7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenoxy ethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate hydrochloride

The title compound was synthesized using 2-bromoethyl phenyl ether by the same procedure described in Example 416.

10

<sup>1</sup>H-NMR(d6-DMSO)

δ: 1.20 (t, J=7Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 3.22-3.28 (m, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H) 4.06-4.19 (m, 4H) 4.25 (t, J=6Hz, 2H) 4.69 (s, 2H) 4.97 (s, 2H) 6.88-6.96 (m, 3H) 7.26 (t, J=7Hz, 2H) 8.96 (brs, 2H)

15

#### Example 424

Ethyl [1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-7-(2-vinylphenyl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate trifluoroacetate

(a)

[1-(2,2-Dimethylpropionyloxymethyl)-7-(2-formylphenyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate

20

10.2 g of [3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate, 8.04 g of 2-formylphenylboronic acid, and 7.30 g of copper (II) acetate were suspended in 50 mL of N,N-dimethylformamide, and then 4.34 mL of pyridine was added. The mixture was stirred at room temperature for 37 hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 4.12 g of the title compound was obtained from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:2).

25

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 5.95 (s, 2H) 6.20 (s, 2H) 7.46-7.48 (m, 1H) 7.42-7.78 (m, 2H) 7.75 (s, 1H) 8.03-8.06 (m, 1H) 9.92 (s, 1H)

(b)

[8-Chloro-1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-7-(2-formylphenyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate

35

2.50 g of

[1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-7-(2-formylphenyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate and 896 mg of N-chlorosuccinimide were dissolved in 25 mL of N,N-dimethylformamide. The resulting mixture was stirred at room temperature for 8 hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.0 g of the title compound was obtained from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.15 (s, 9H) 1.24 (s, 9H) 5.91 (s, 2H) 6.14 (s, 2H) 7.49-7.51 (m, 1H) 7.81-7.83 (m, 2H) 8.03-8.06 (m, 1H) 9.92 (s, 1H)

(c) t-Butyl

4-[1,3-bis(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-7-(2-formylphenyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

2.0 g of [8-chloro-1-(2,2-dimethyl-propionyloxy methyl)-7-(2-formylphenyl)-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate was combined with 2.15 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate. The resulting mixture was stirred at 150°C for 70 minutes. The reaction mixture was diluted with chloroform, and then purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.94 g of the title compound was obtained from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1).

(d) t-Butyl

4-[1,3-bis(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

3.52 g of methyl triphenylphosphonium bromide was dissolved in 20 mL of tetrahydrofuran, and then 948 mg of potassium tertiary butoxide was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. 20 mL of tetrahydrofuran solution containing 1.94 g of t-butyl 4-[1,3-bis(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-7-(2-formylphenyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was added to the reaction mixture at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours and 50 minutes. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and then washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 704 mg of the title compound was obtained from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1).

(e) t-Butyl

4-[1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate



704 mg of t-butyl 4-[1,3-bis  
(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in a mixed solvent of 7 mL of tetrahydrofuran and 14 mL of methanol, and then 51 mg of sodium hydride was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 17 minutes. The reaction solution was diluted with chloroform, and washed with a saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 510 mg of the title compound was obtained from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:3).

(f) t-Butyl

4-[1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-3-ethoxycarbonylmethyl-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

80 mg of t-butyl

4-[1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 2 mL of N,N-dimethylformamide, and then 19  $\mu$ L of ethyl bromoacetate and 22 mg of potassium carbonate were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 14 hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 89 mg of the title compound.

(g) t-Butyl

4-[3-ethoxycarbonylmethyl-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

89 mg of t-butyl

4-[1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-3-ethoxycarbonylmethyl-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in a mixed solvent containing 1 mL of tetrahydrofuran and 2 mL of methanol, and then 7 mg of sodium hydride was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 60 mg of the title compound was obtained from a fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:2).

(h) t-Butyl

4-[3-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate

60 mg of t-butyl

4-[3-ethoxycarbonylmethyl-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 2 mL of N,N-dimethylformamide, and then 17  $\mu$ L of methyl iodide and 17 mg of potassium carbonate were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 13 hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 48 mg of the title compound.

(i) Ethyl [1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-7-(2-vinylphenyl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

4-[3-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in trifluoroacetic acid, and then the solution was concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give 2.68 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 439( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 425

[1-Methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-7-(2-vinylphenyl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetic acid trifluoroacetate

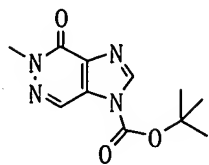
40 mg of t-butyl

4-[3-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-2,6-dioxo-7-(2-vinylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 4 mL of tetrahydrofuran, and then 1 mL of 2N sodium hydroxide was added. The resulting mixture was stirred at 90°C for 4 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then treated by azeotropic distillation using toluene. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid and the solution was concentrated. The residue was purified by reverse phase high performance liquid chromatography to give 29.5 mg of the title compound.

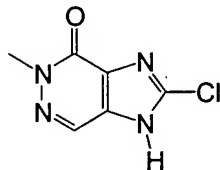
MS m/e (ESI) 411( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

The following formulae represent compounds that were confirmed to be synthesized according to the general synthesis methods described above, and the same methods as described above in Production Examples and Examples.

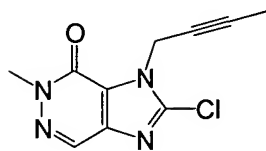
Production Example 1 (a)



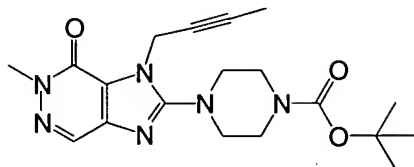
Production Example 1 (b)



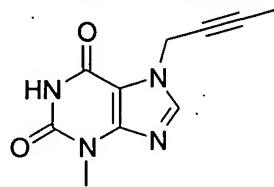
Production Example 1 (c)



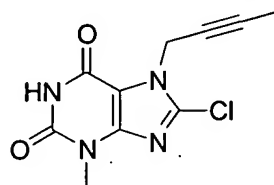
Production Example 1 (d)



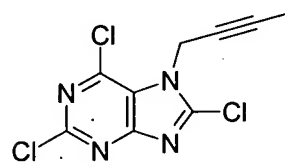
Production Example 2 (a)



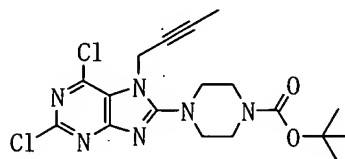
Production Example 2 (b)



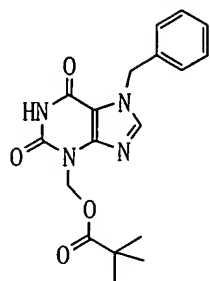
Production Example 2 (c)



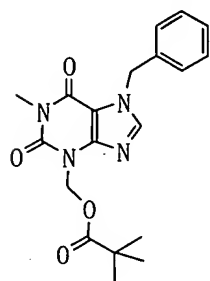
Production Example 2 (d)



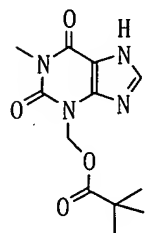
Example 1 (a)



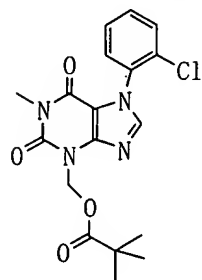
Example 1 (b)



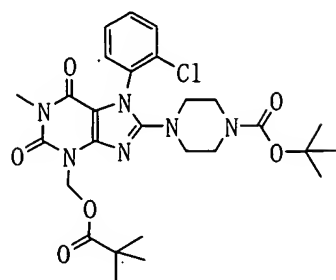
Example 1 (c)



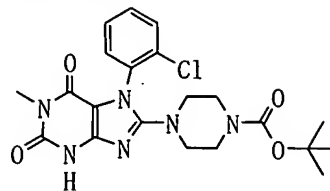
Example 1 (d)



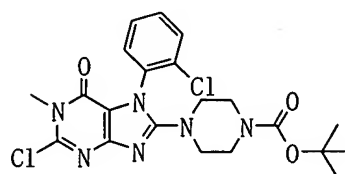
Example 1 (e)



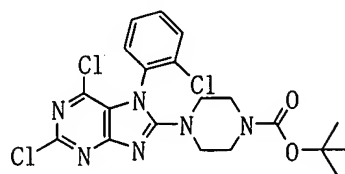
Example 1 (f)



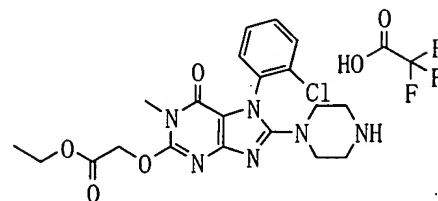
Example 1 (g)-2



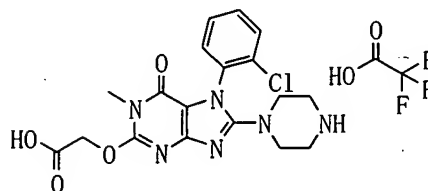
Example 1 (g)-2



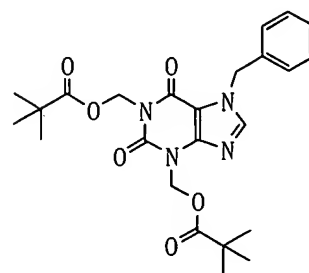
Example 1 (h)



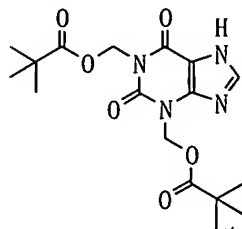
Example 2



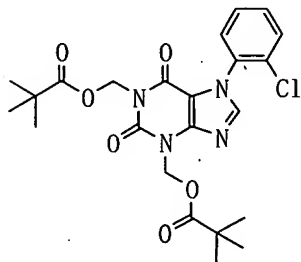
Example 3 (a)



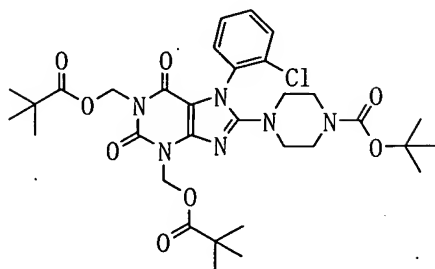
Example 3 (b)



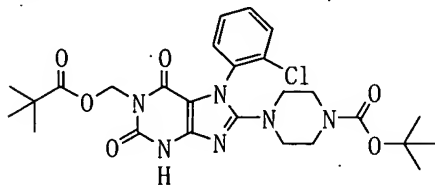
Example 3 (c)



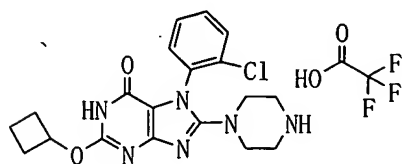
Example 3 (d)



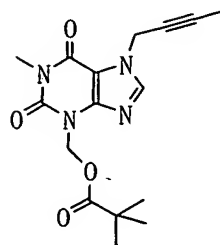
Example 3 (e)



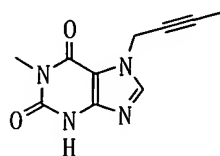
Example 3 (f)



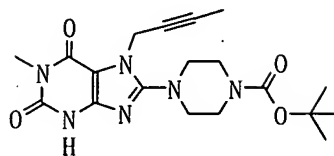
Example 4 (a)



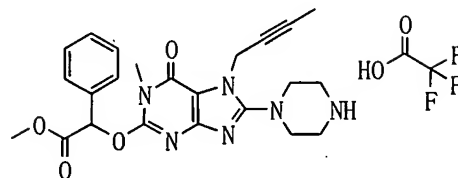
Example 4 (b)



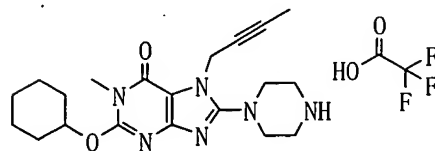
Example 4 (c)



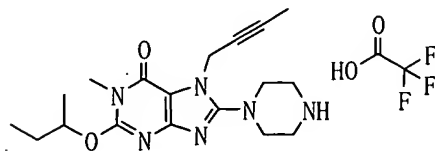
Example 4 (d)



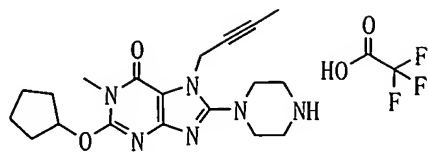
Example 5



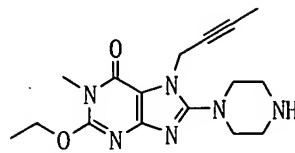
Example 6



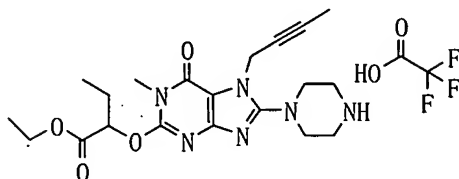
Example 7



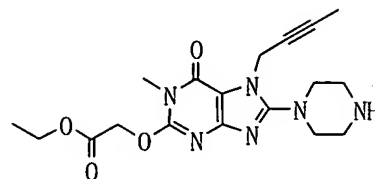
Example 12



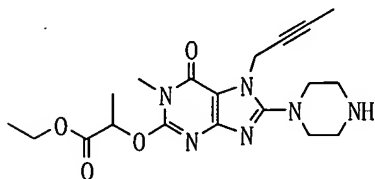
Example 8



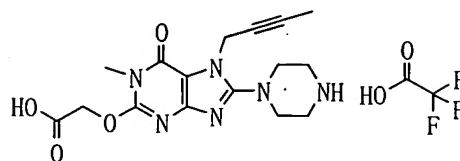
Example 13



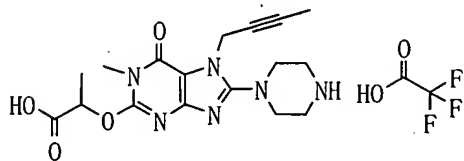
Example 9



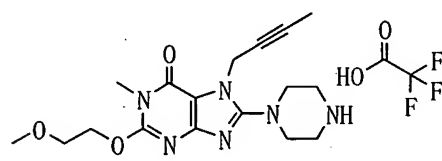
Example 14



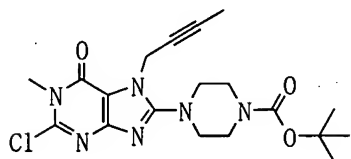
Example 10



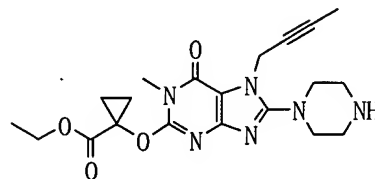
Example 15



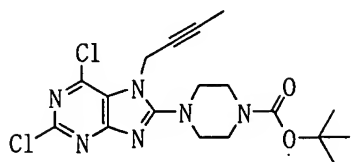
Example 11(a)-1



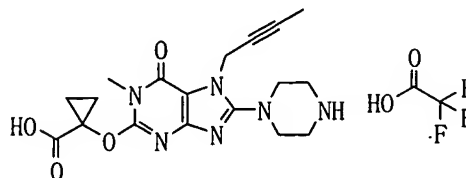
Example 16



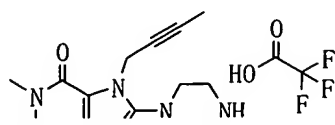
Example 11(a)-2



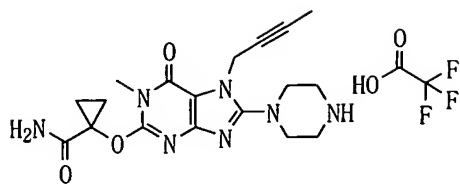
Example 17



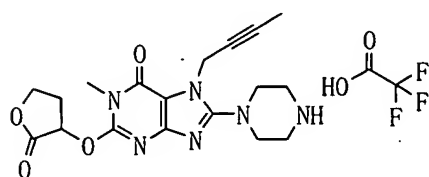
Example 11(b)



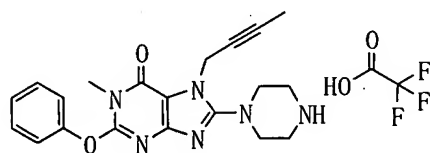
Example 18



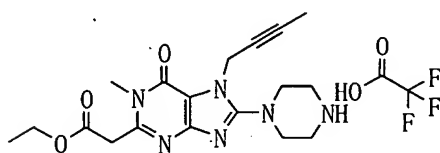
Example 19



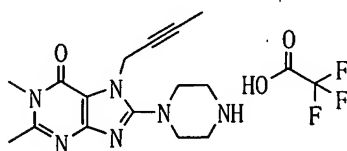
Example 20



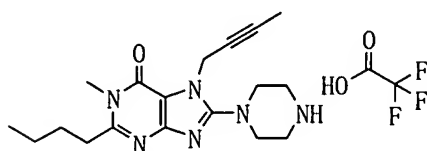
Example 21



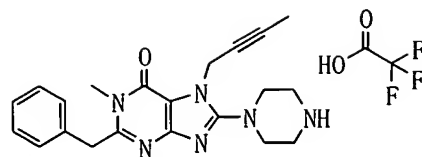
Example 22



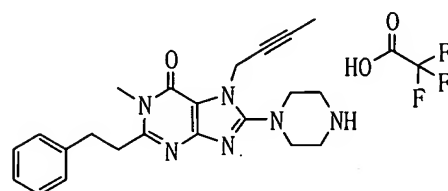
Example 23



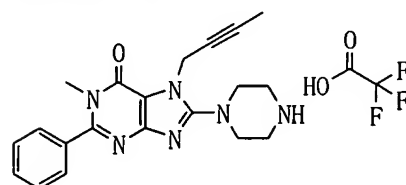
Example 24



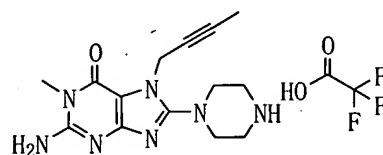
Example 25



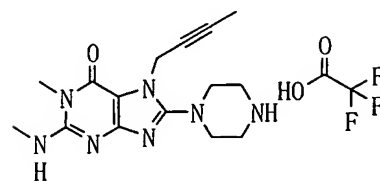
Example 26



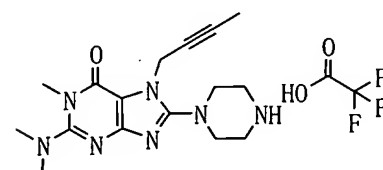
Example 27



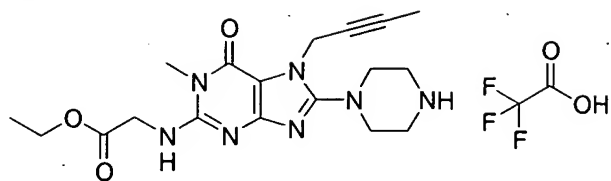
Example 28



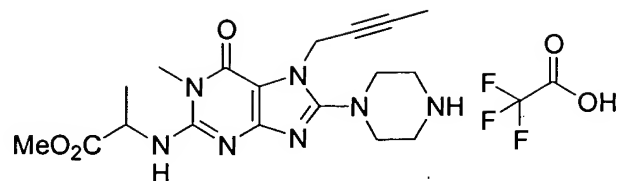
Example 29



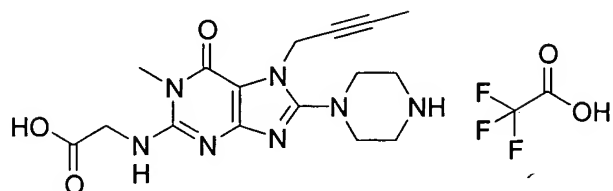
Example 30



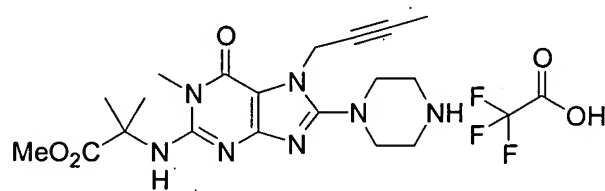
Example 36



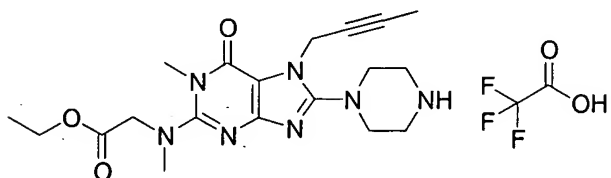
Example 31



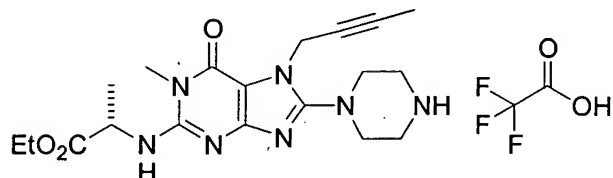
Example 37



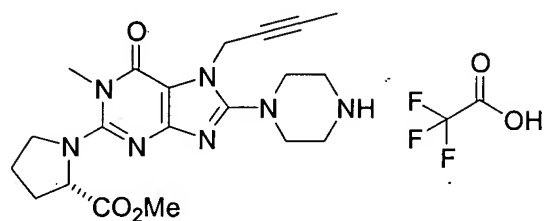
Example 32



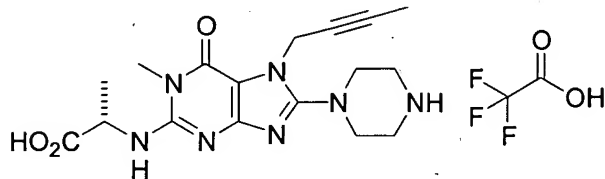
Example 38



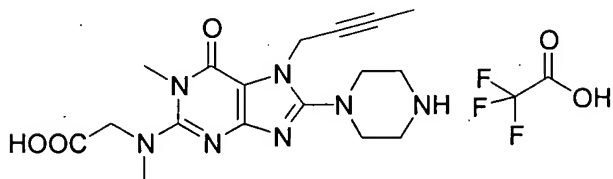
Example 33



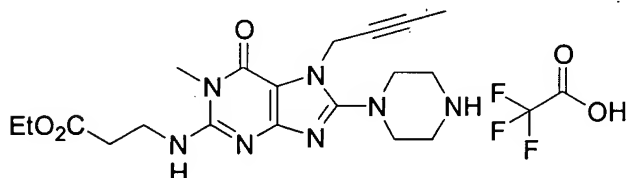
Example 39



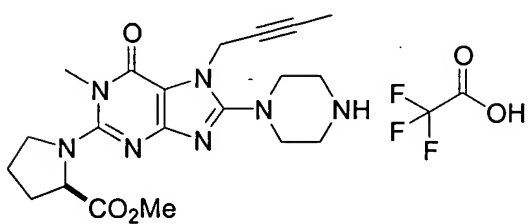
Example 34



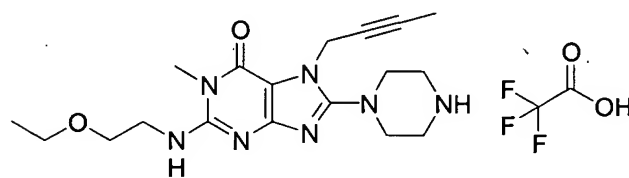
Example 40



Example 35

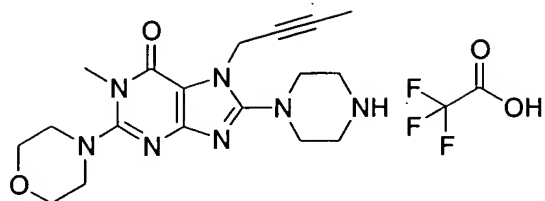


Example 41

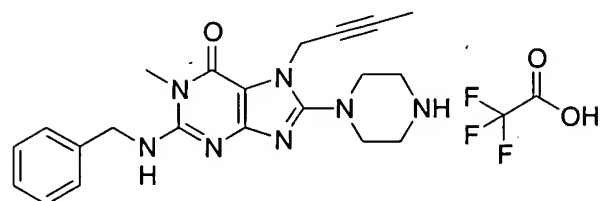




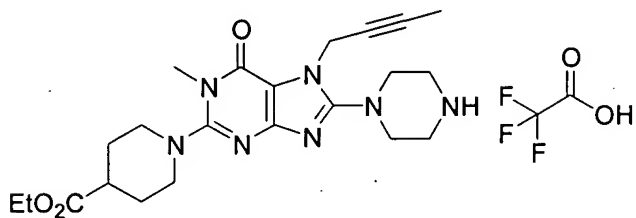
Example 42



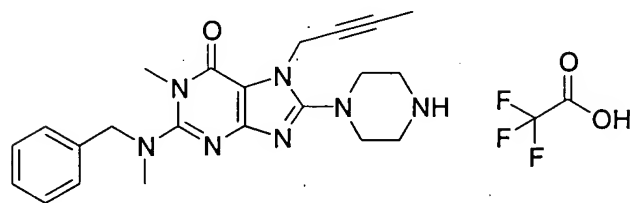
Example 43



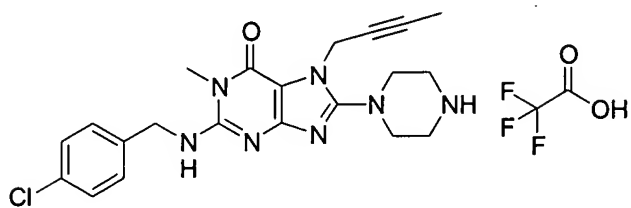
Example 44



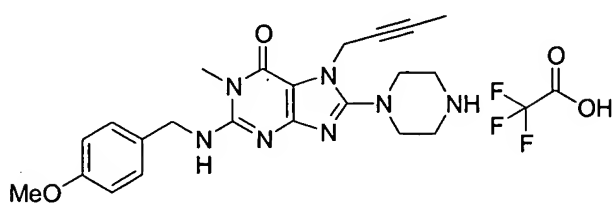
Example 45



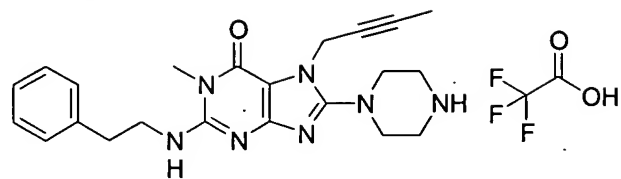
Example 46



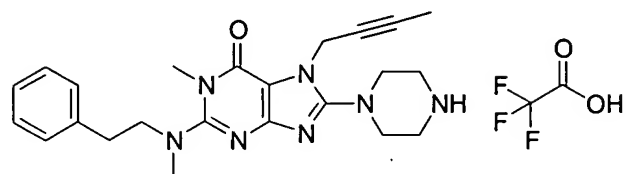
Example 47



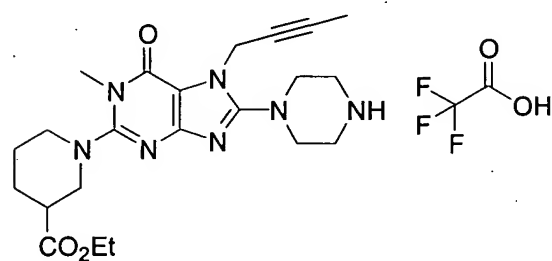
Example 48



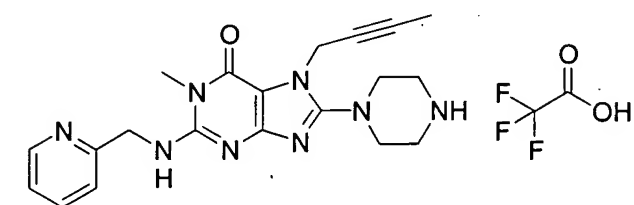
Example 49



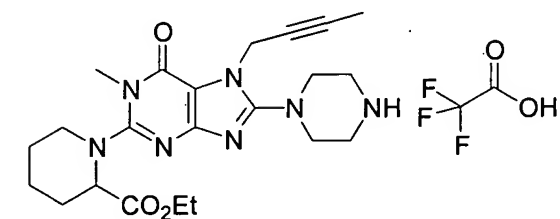
Example 50



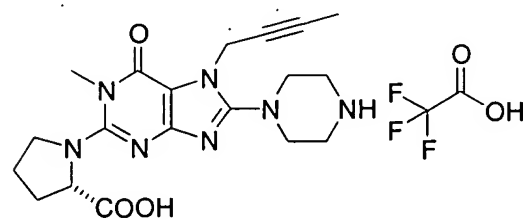
Example 51



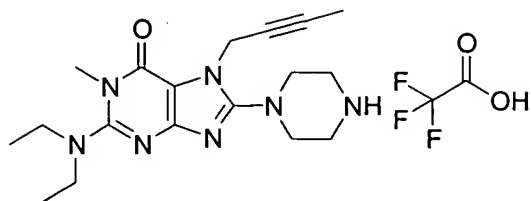
Example 52



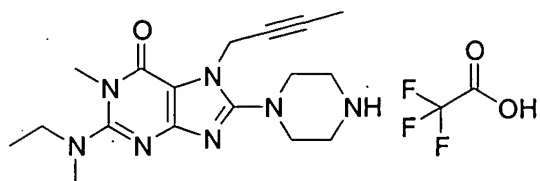
Example 53



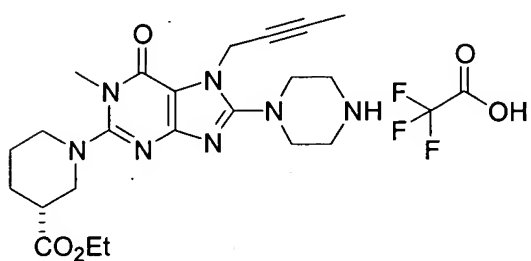
Example 54



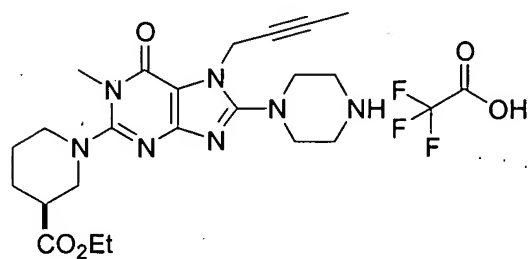
Example 55



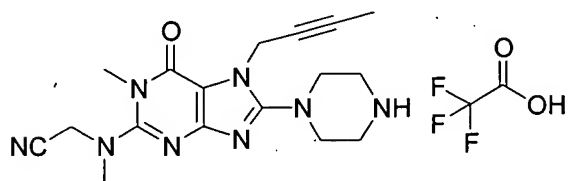
Example 56



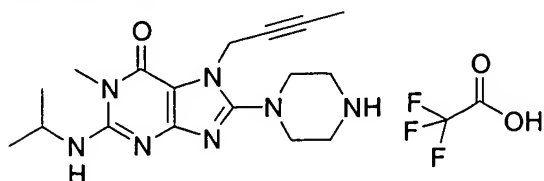
Example 57



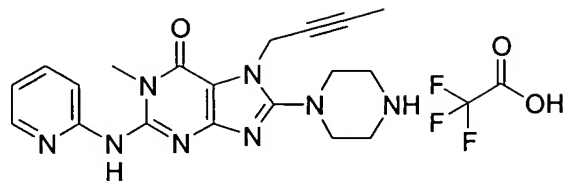
Example 58



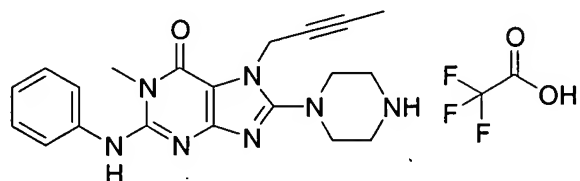
Example 59



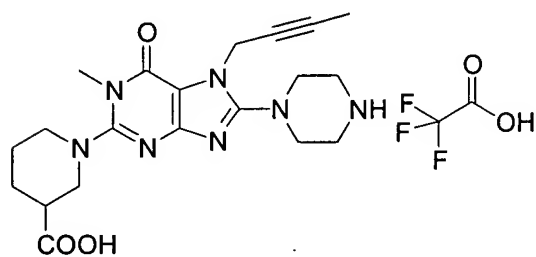
Example 60



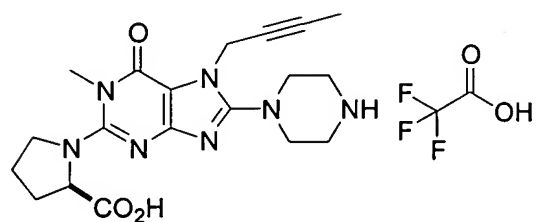
Example 61



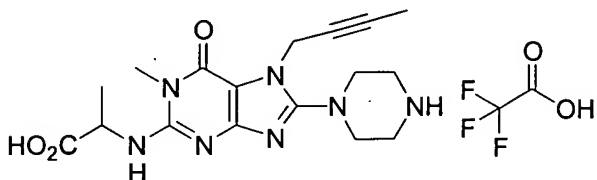
Example 62



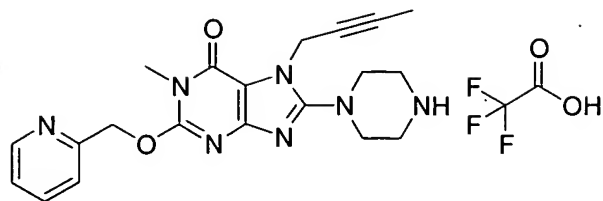
Example 63



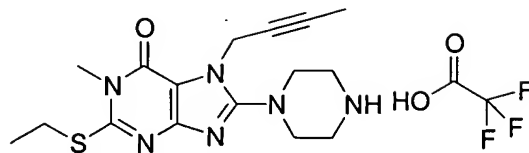
Example 64



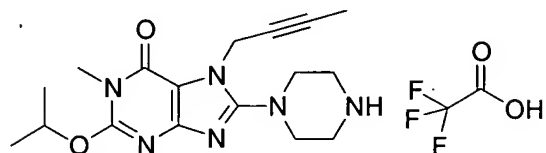
Example 65



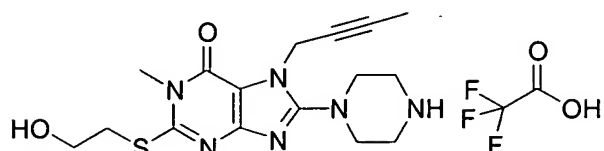
Example 71



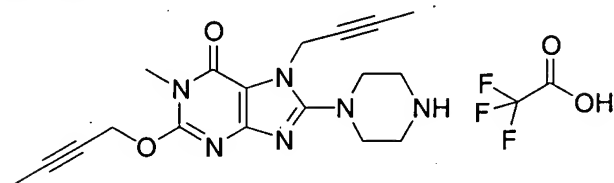
Example 66



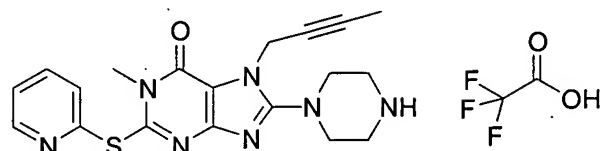
Example 72



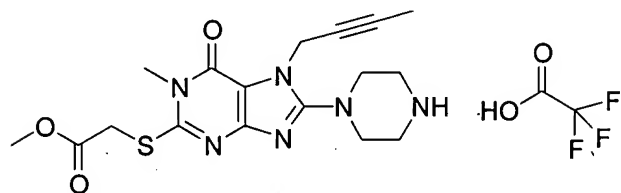
Example 67



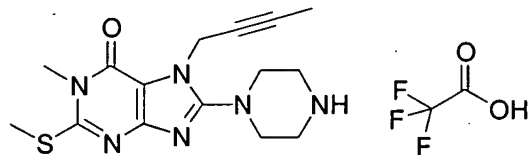
Example 73



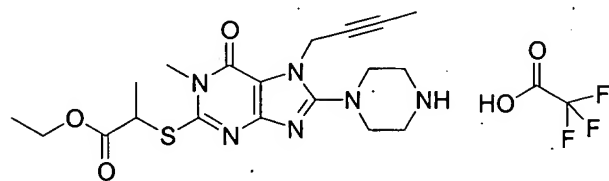
Example 68



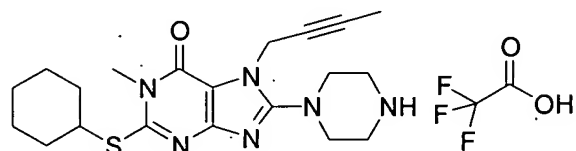
Example 74



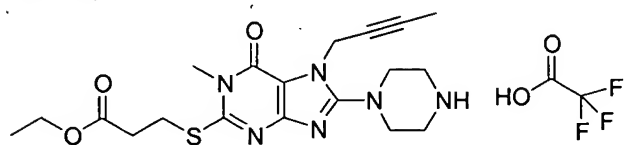
Example 69



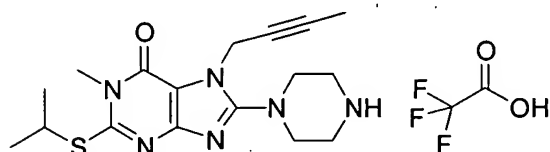
Example 75



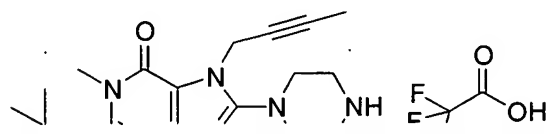
Example 70



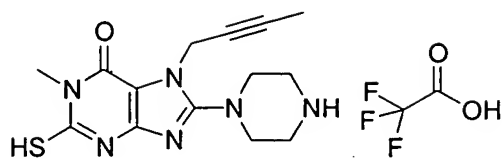
Example 76



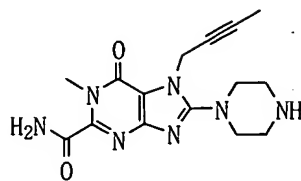
Example 77



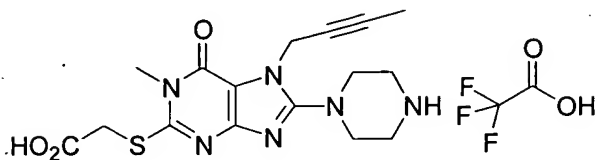
Example 78



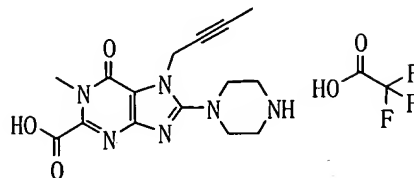
Example 83 (b)



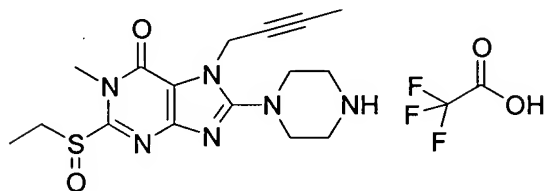
Example 79



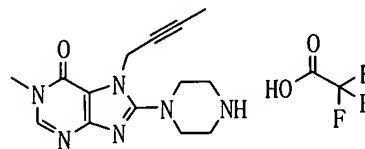
Example 84



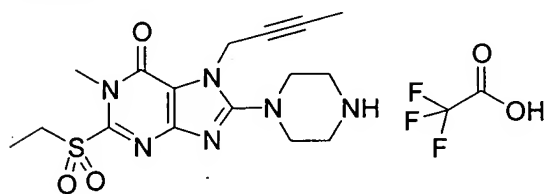
Example 80



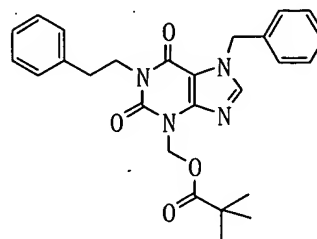
Example 85



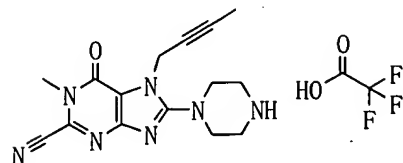
Example 81



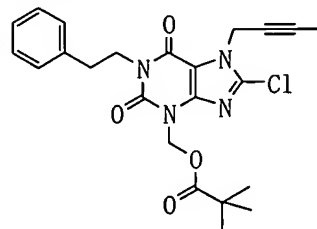
Example 86 (a)



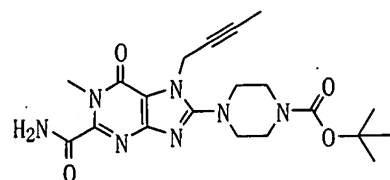
Example 82



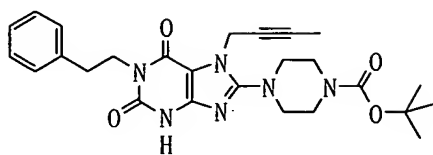
Example 86 (b)



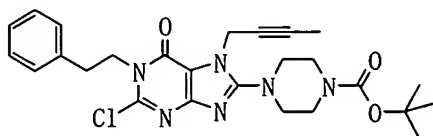
Example 83 (a)



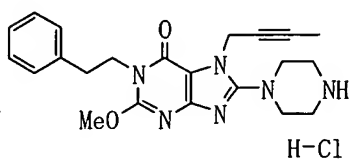
Example 86 (c)



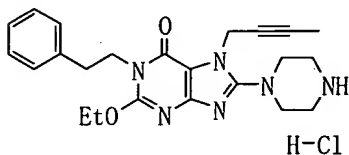
Example 86 (d)



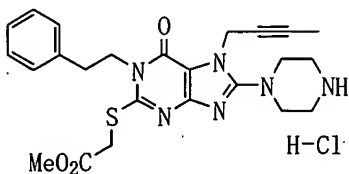
Example 86 (e)



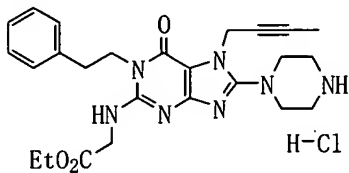
Example 87



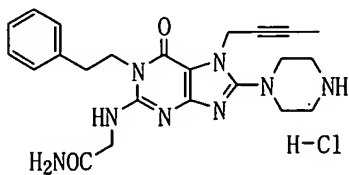
Example 88



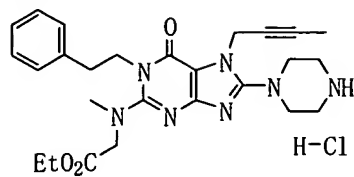
Example 89



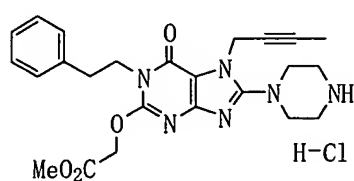
Example 90



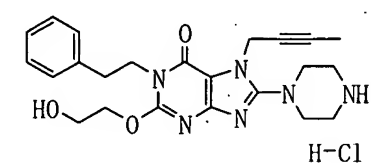
Example 91



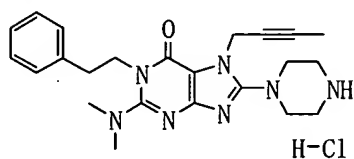
Example 92



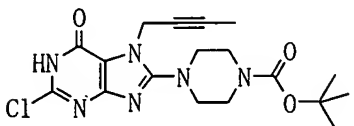
Example 93



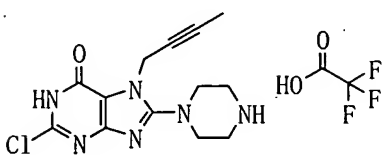
Example 94



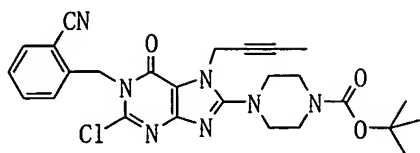
Example 95 (a)



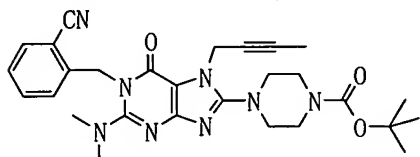
Example 95 (b)



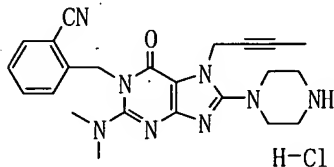
Example 96 (a)



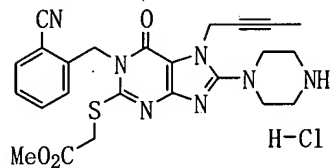
Example 96 (b)



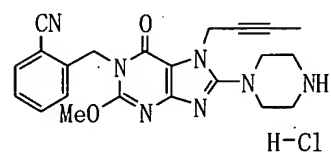
Example 96 (c)



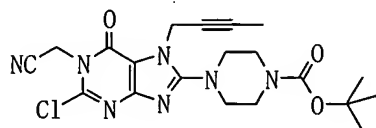
Example 97



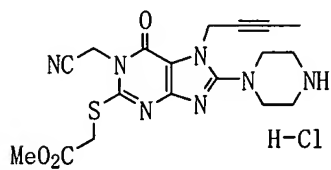
Example 98



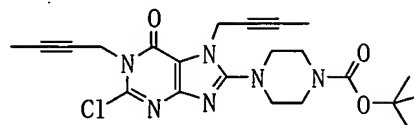
Example 99 (a)



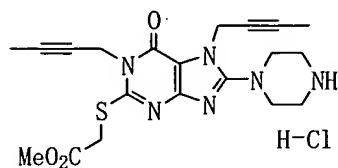
Example 99 (b)



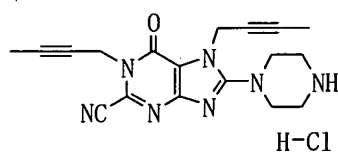
Example 100 (a)



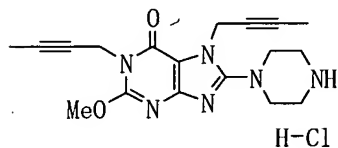
Example 100 (b)



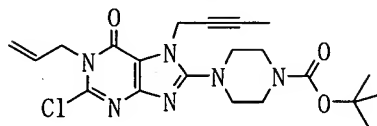
Example 101



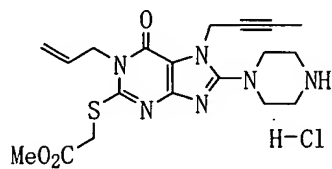
Example 102



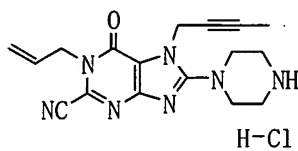
Example 103 (a)



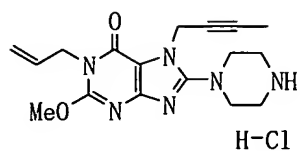
Example 103 (b)



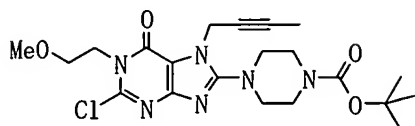
Example 104



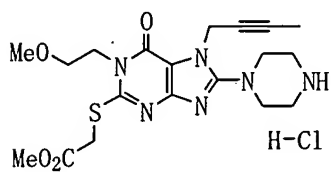
Example 105



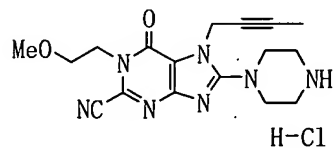
Example 106 (a)



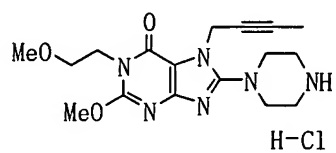
Example 106 (b)



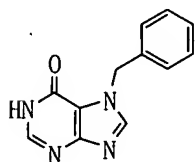
Example 107



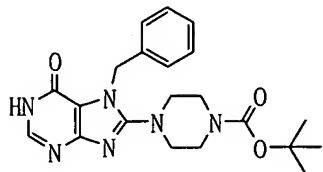
Example 108



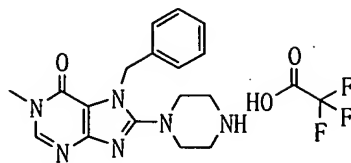
Example 109 (a)



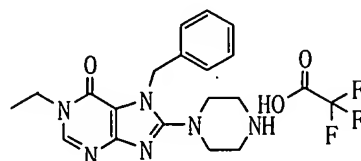
Example 109 (b)



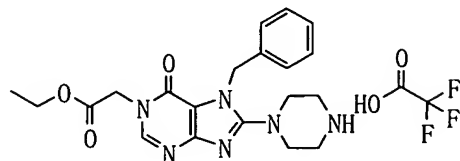
Example 109 (c)



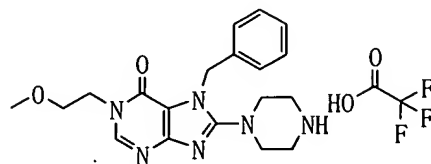
Example 110



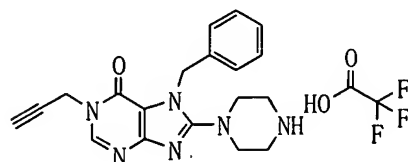
Example 111



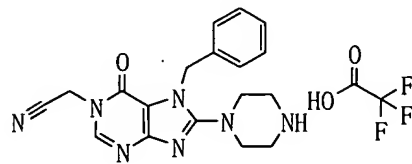
Example 112



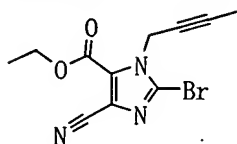
Example 113



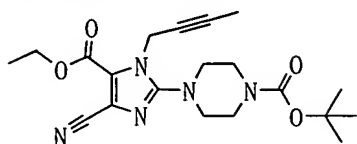
Example 114



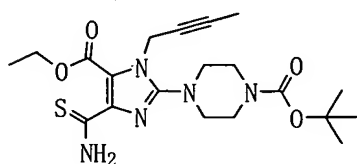
Example 115 (a)



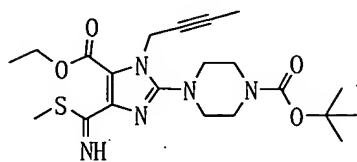
Example 115 (b)



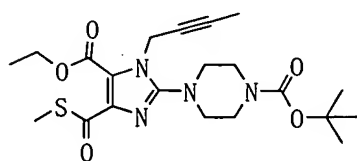
Example 115 (c)



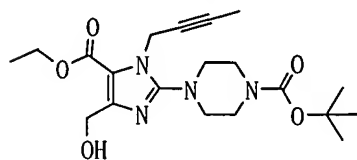
Example 115 (d)



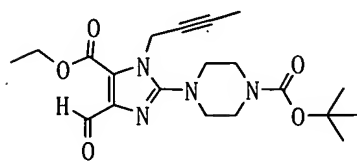
Example 115 (e)



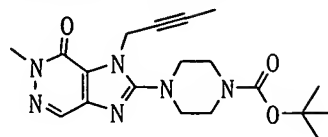
Example 115 (f)



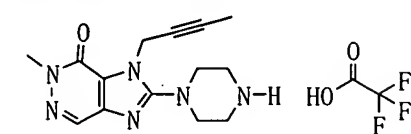
Example 115 (g)



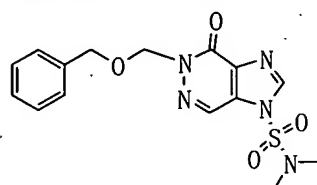
Example 115 (h)



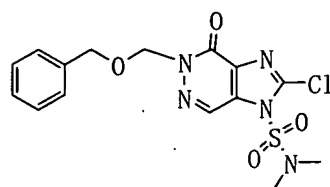
Example 115 (i)



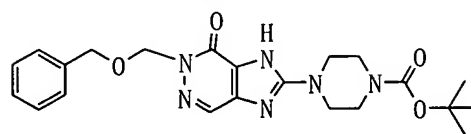
Example 116 (a)



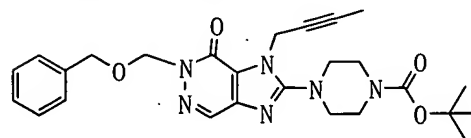
Example 116 (b)



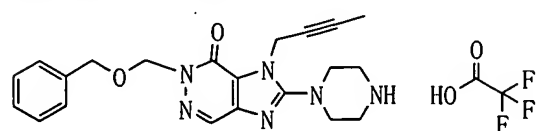
Example 116 (c)



Example 116 (d)

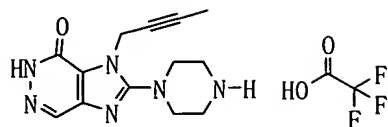


Example 116 (e)

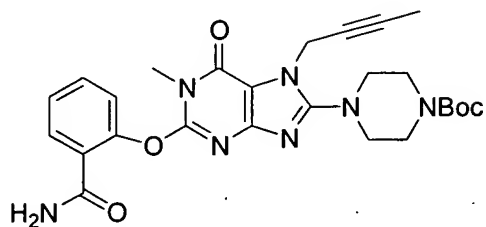




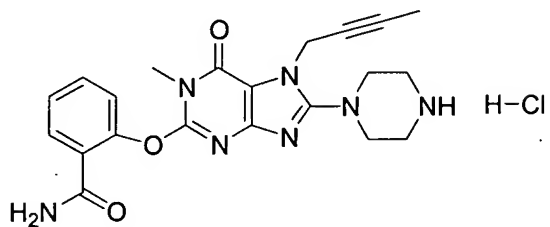
### Example 117



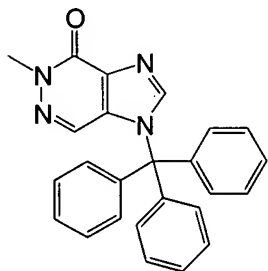
Example 118 (a)



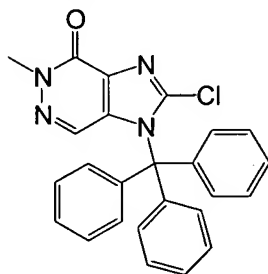
### Example 118 (b)



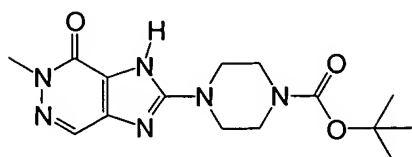
Example 119 (a)



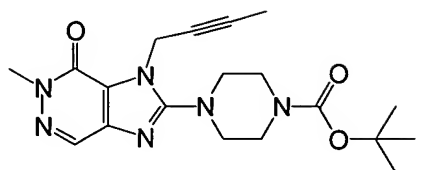
Example 119 (b)



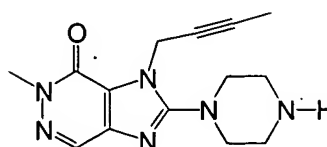
**Example 119 (c)**



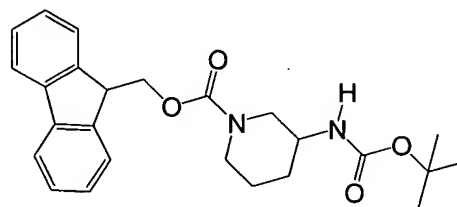
Example 119. (d)



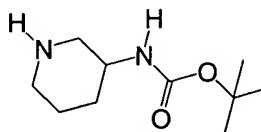
Example 119 (e)



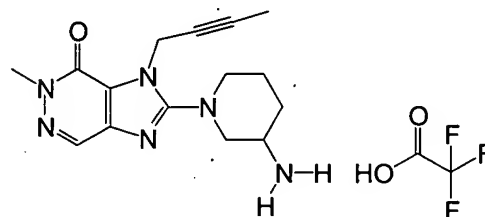
Example 120 (a)



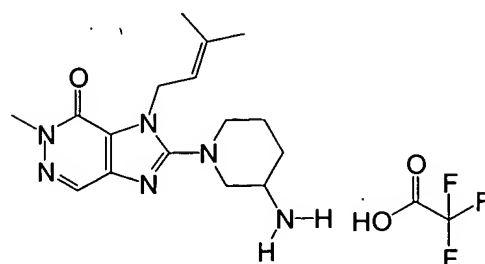
Example 120 (b)



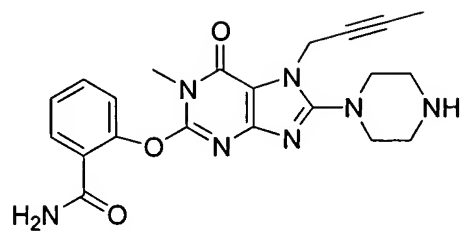
Example 120 (c)



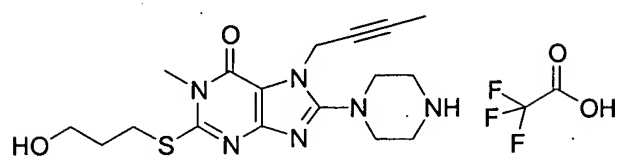
### Example 121



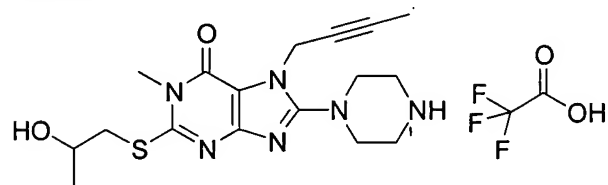
Example 122



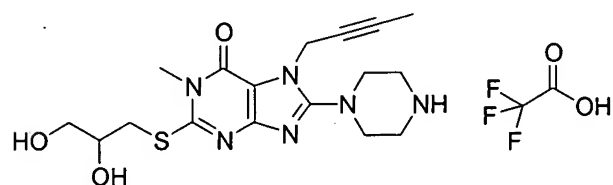
Example 123



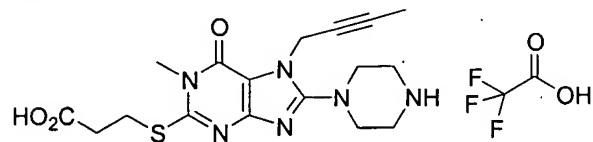
Example 124



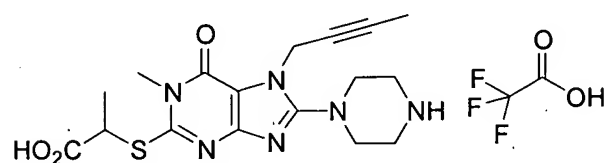
Example 125



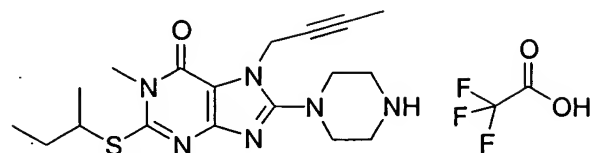
Example 126



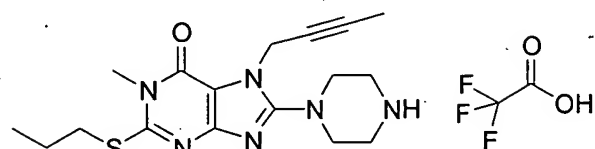
Example 127



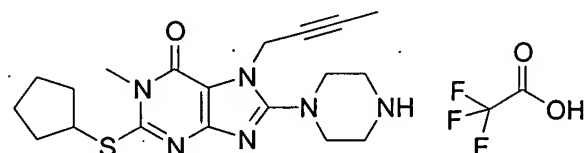
Example 128



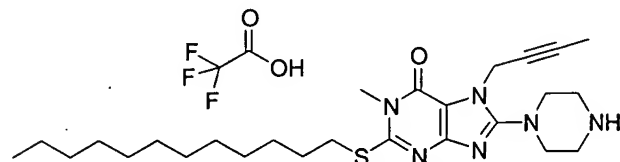
Example 129



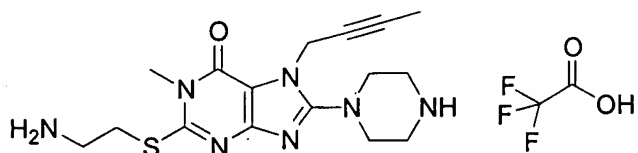
Example 130



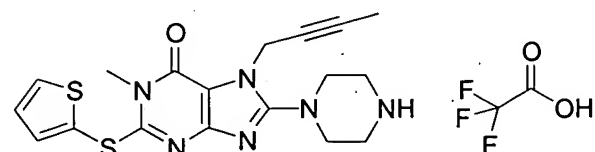
Example 131



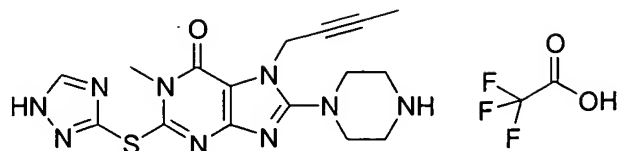
Example 132



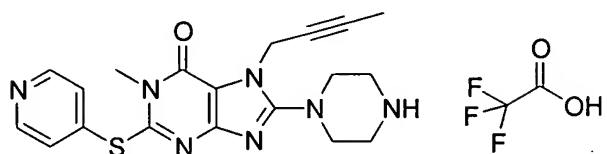
Example 133



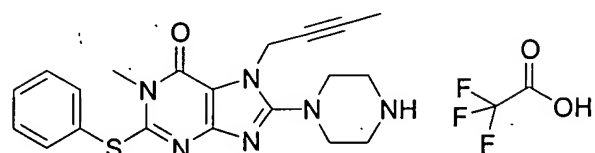
Example 134



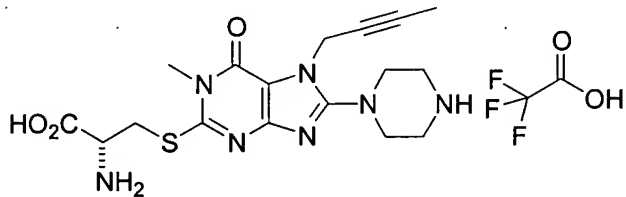
Example 135



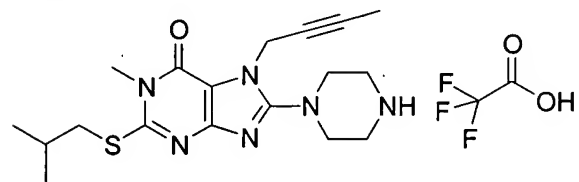
Example 136



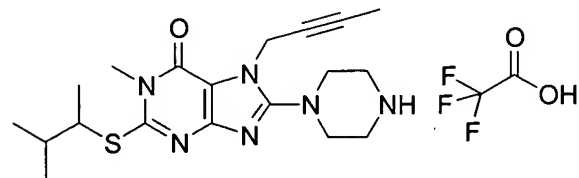
Example 137



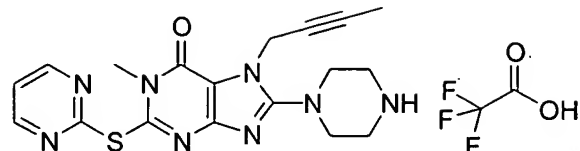
Example 138



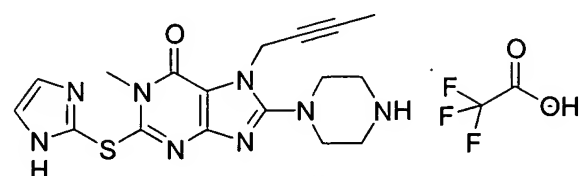
Example 139



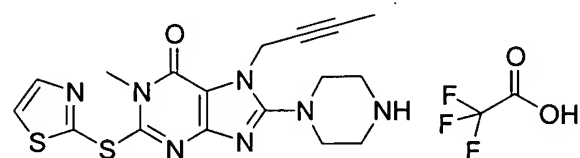
Example 140



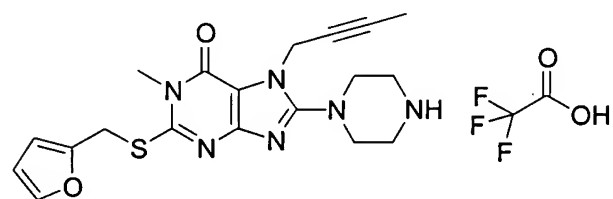
Example 141



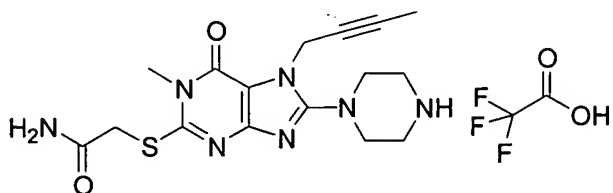
Example 142



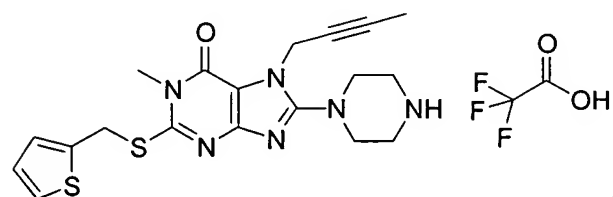
Example 143



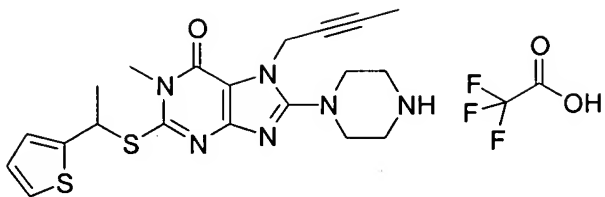
Example 144



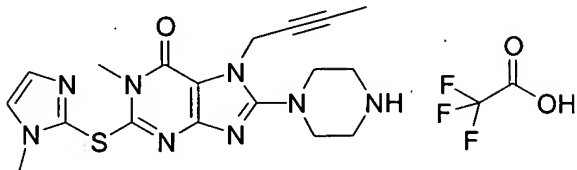
Example 145



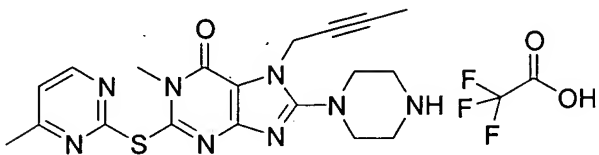
### Example 146



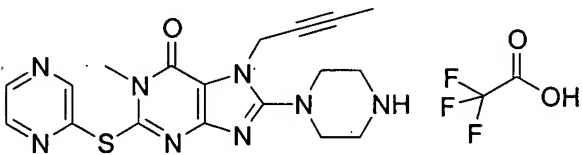
### Example 147



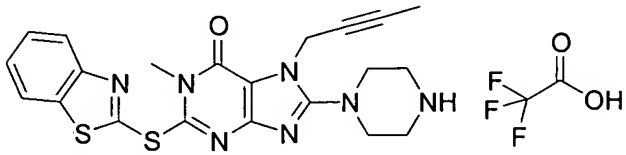
### Example 148



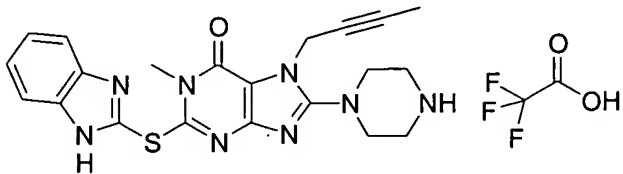
### Example 149



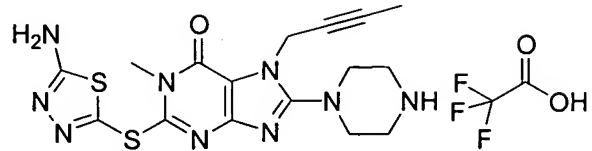
### Example 150



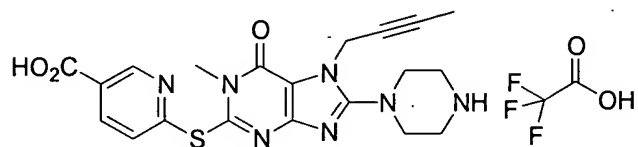
### Example 151



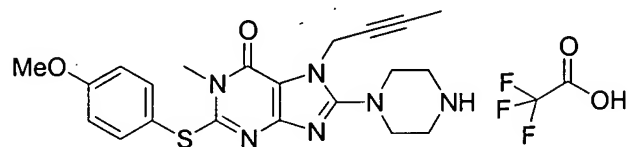
### Example 152



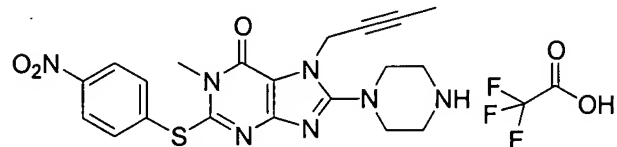
### Example 153



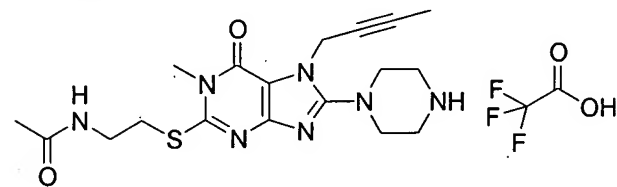
### Example 154



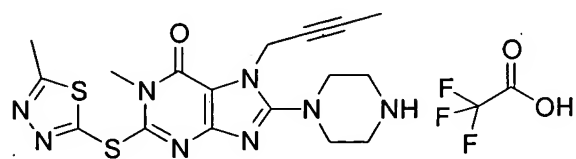
### Example 155



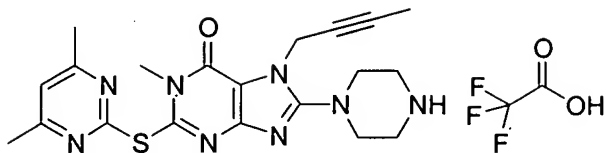
### Example 156



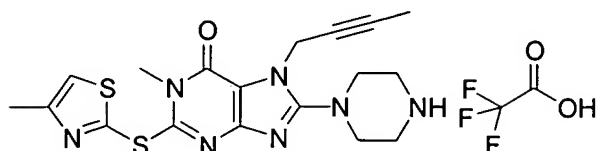
### Example 157



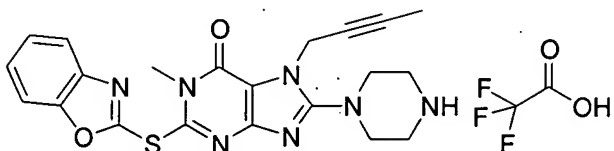
### Example 158



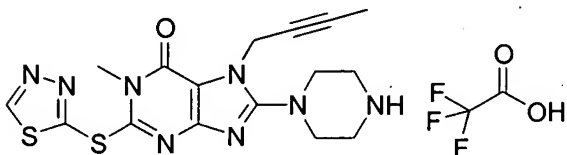
### Example 159



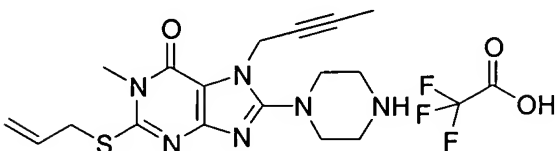
### Example 160



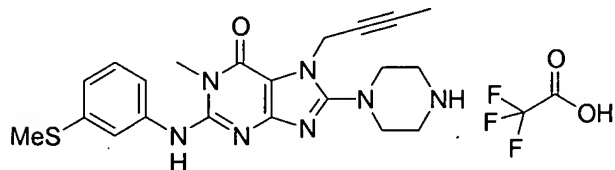
### Example 161



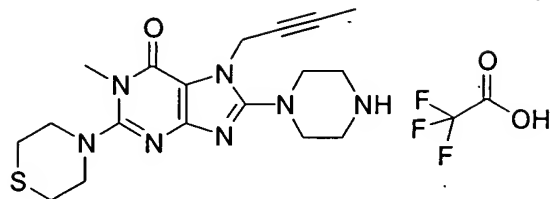
### Example 162



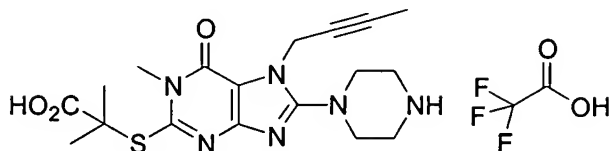
### Example 163



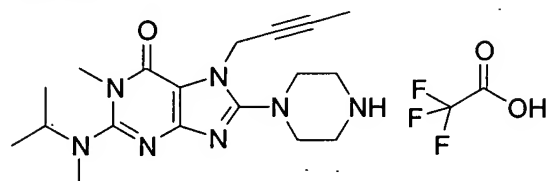
### Example 164



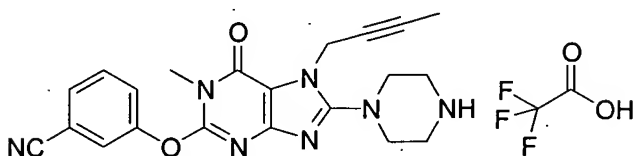
### Example 165



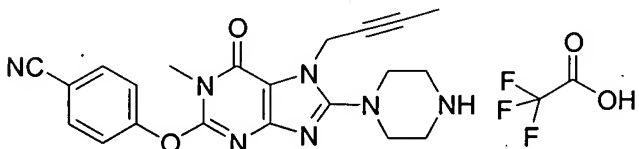
### Example 166



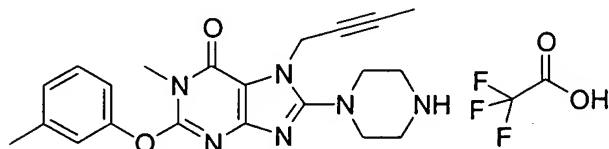
### Example 167



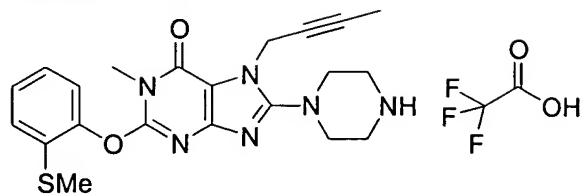
### Example 168



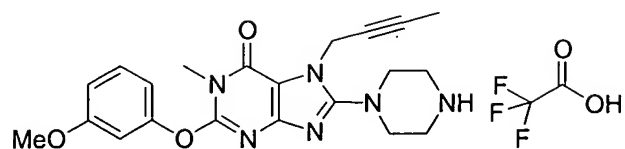
### Example 169



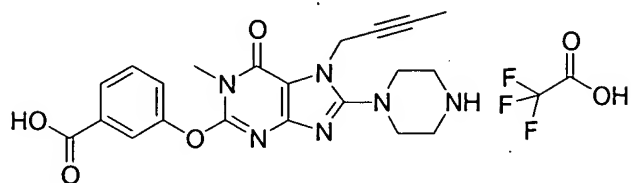
Example 170



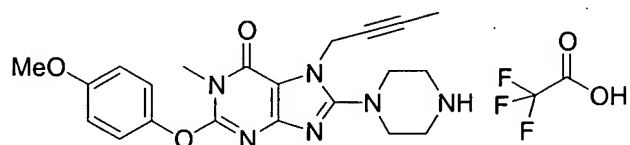
Example 176



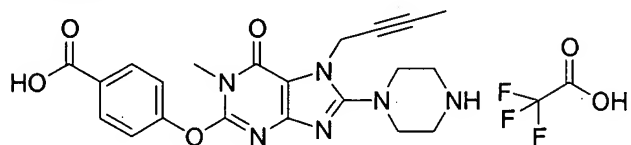
Example 171



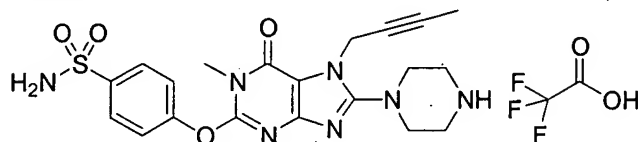
Example 177



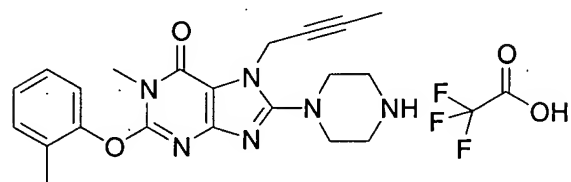
Example 172



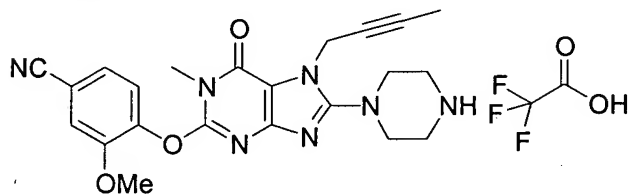
Example 178



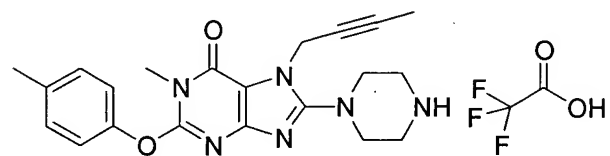
Example 173



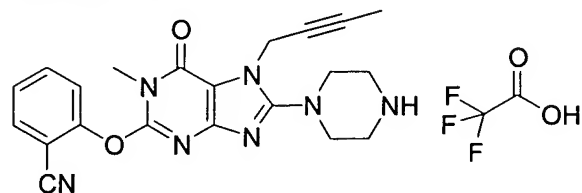
Example 179



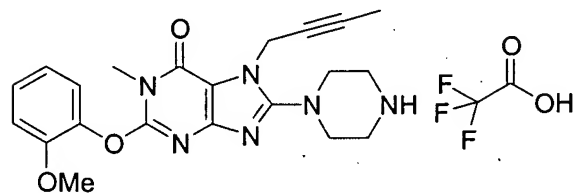
Example 174



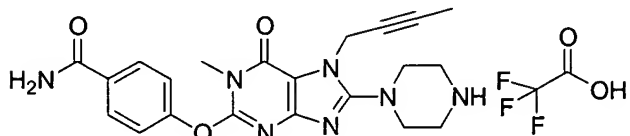
Example 180



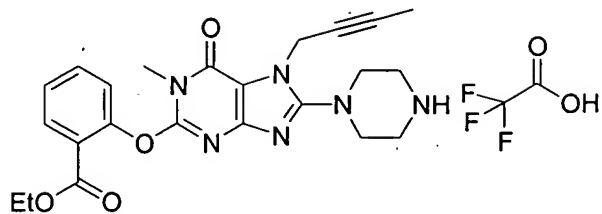
Example 175



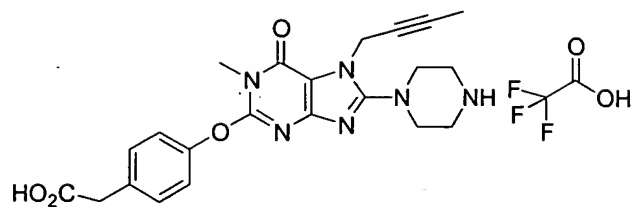
Example 181



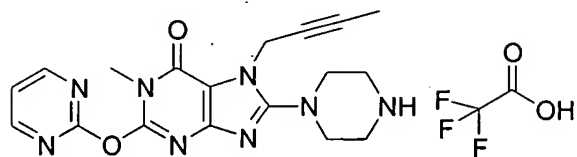
Example 182



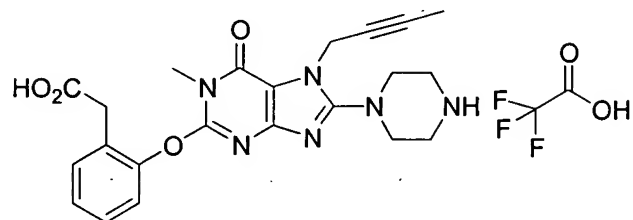
Example 188



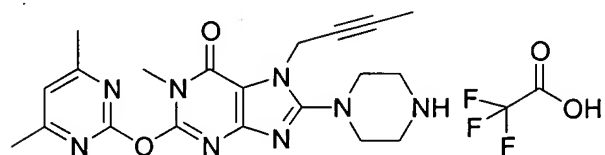
Example 183



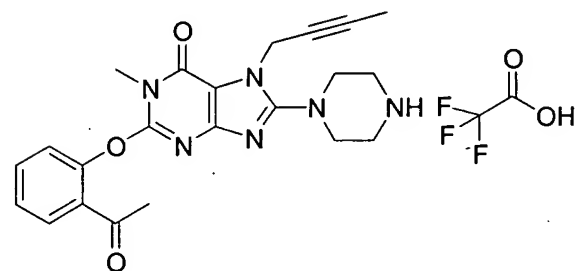
Example 189



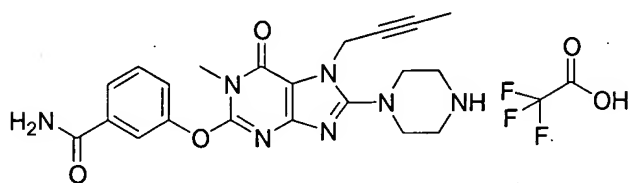
Example 184



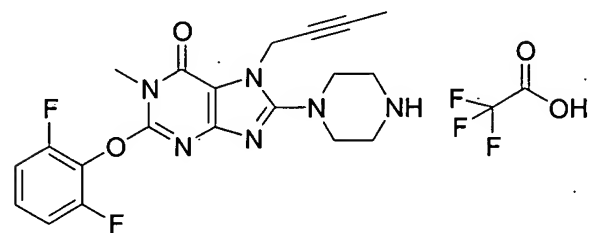
Example 190



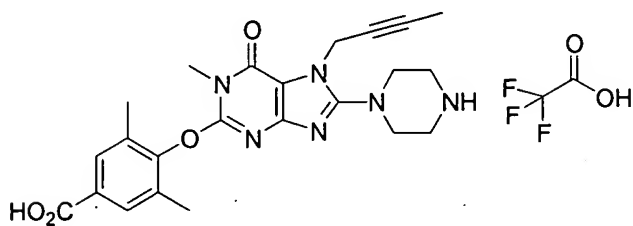
Example 185



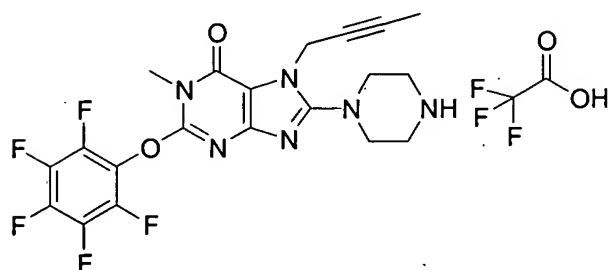
Example 191



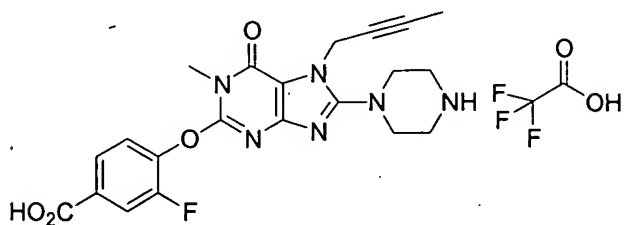
Example 186



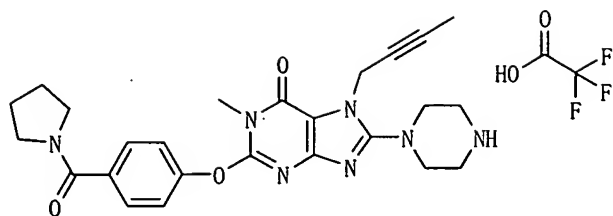
Example 192



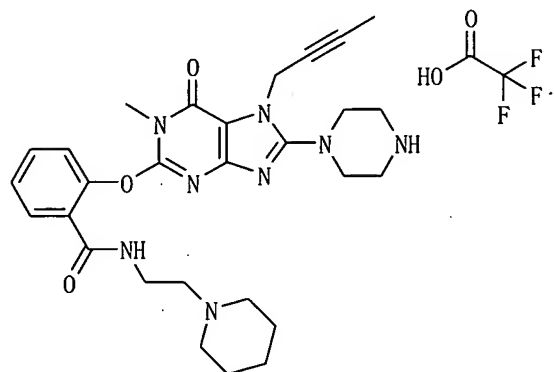
Example 187



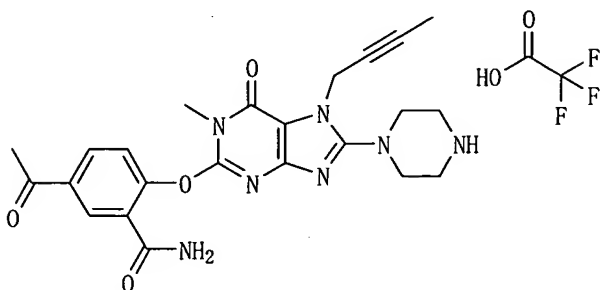
Example 193



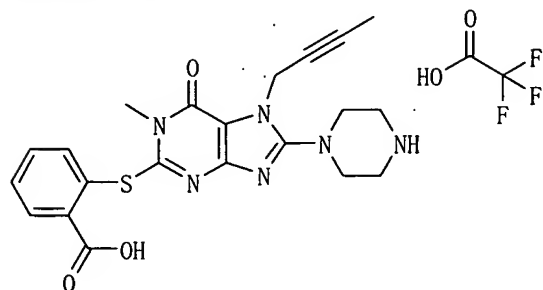
Example 194



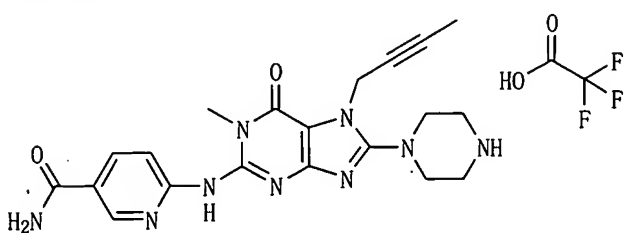
Example 195



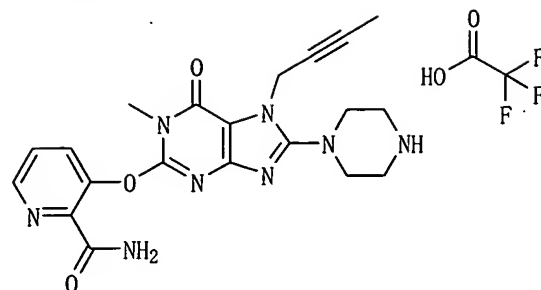
Example 196



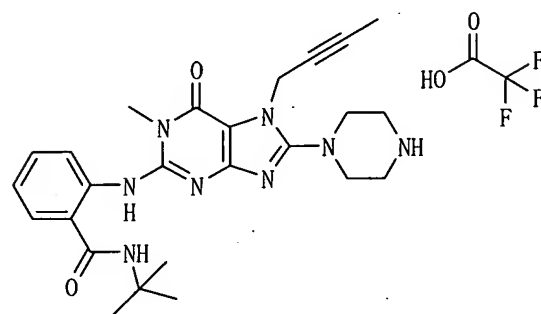
Example 197



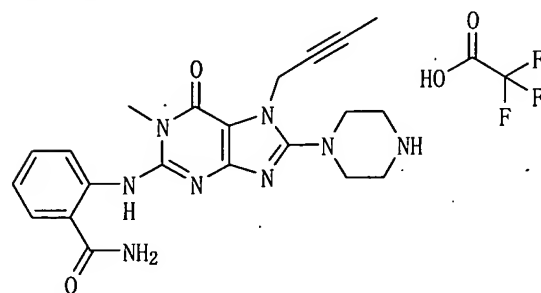
Example 198



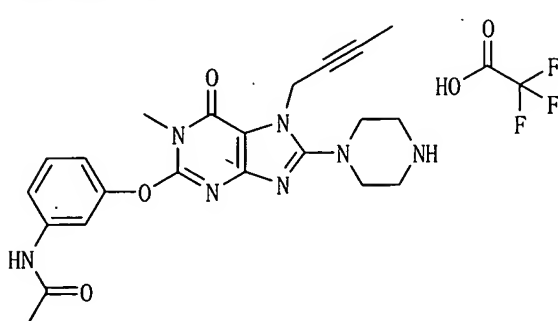
Example 199



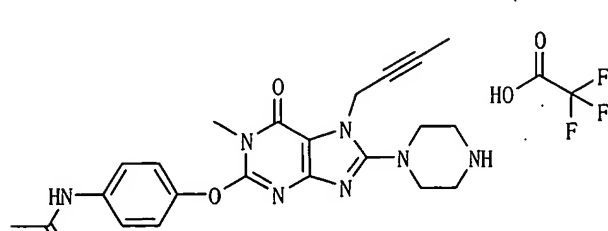
Example 200, 201



Example 202

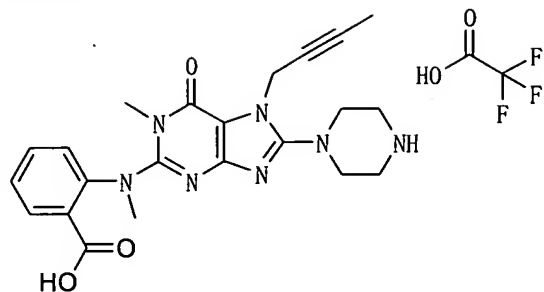


Example 203

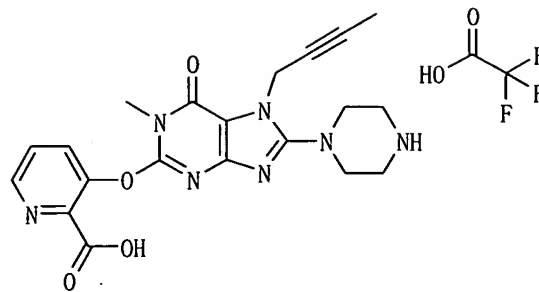




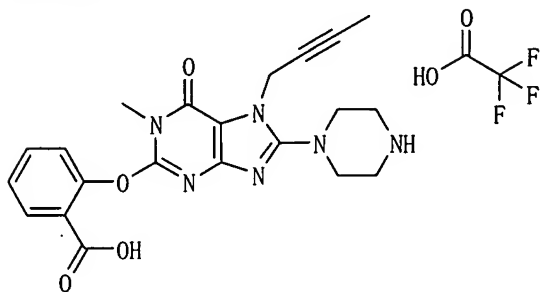
Example 204



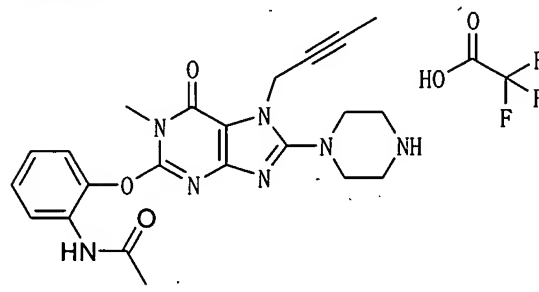
Example 208



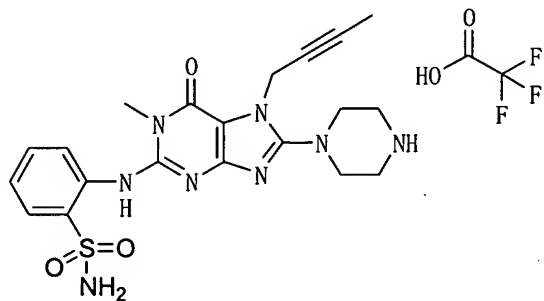
Example 205



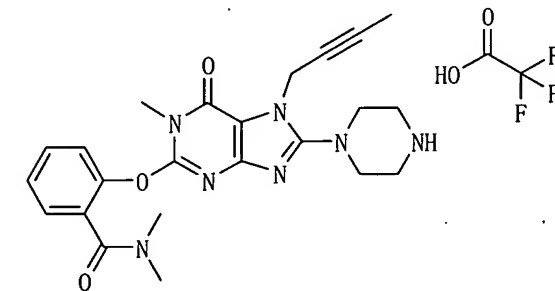
Example 209



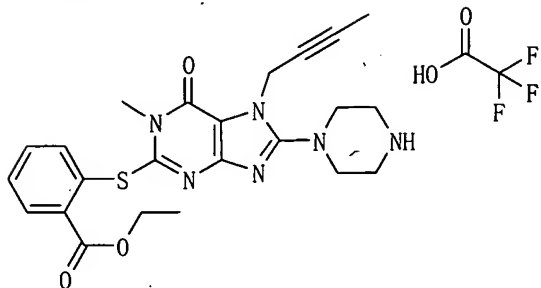
Example 206



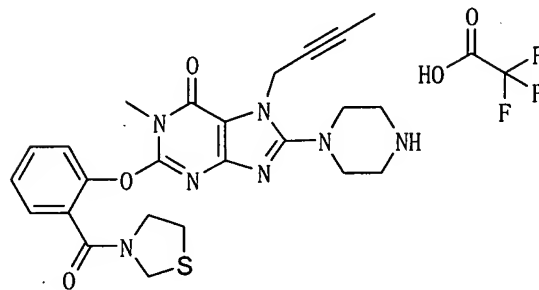
Example 210



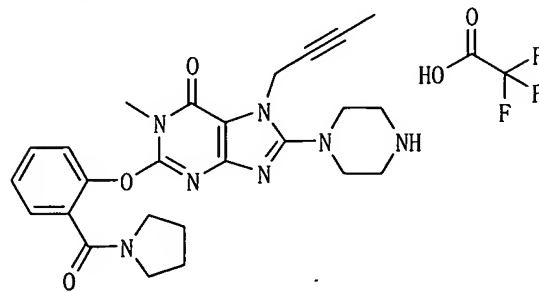
Example 207



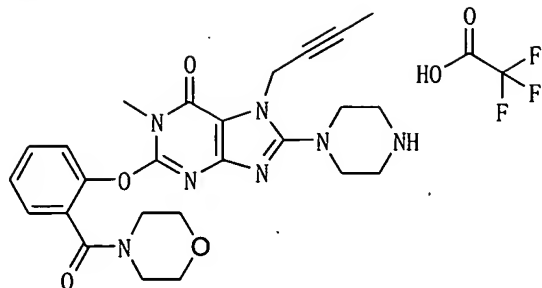
Example 211



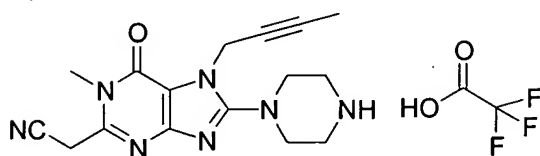
Example 212



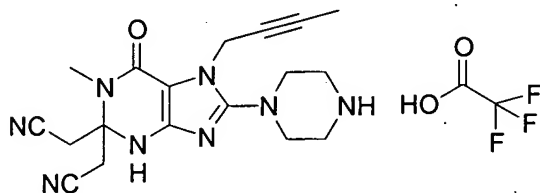
Example 213



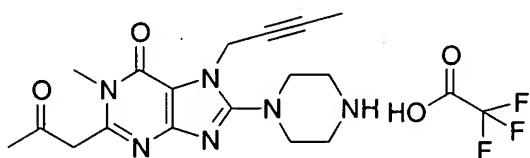
Example 214



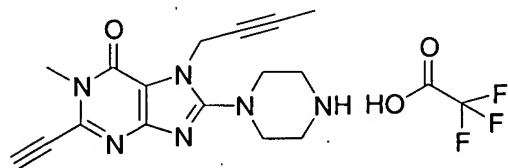
Example 215



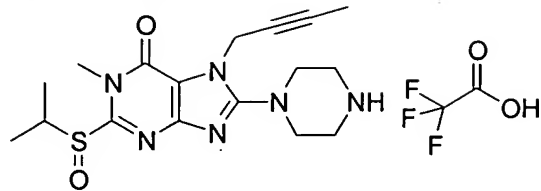
Example 216



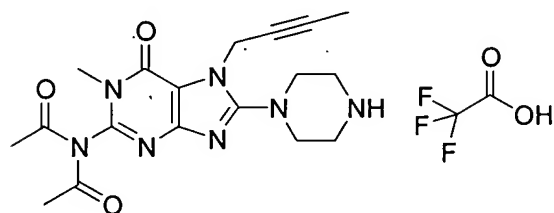
Example 217



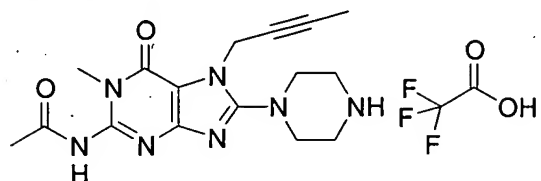
Example 218



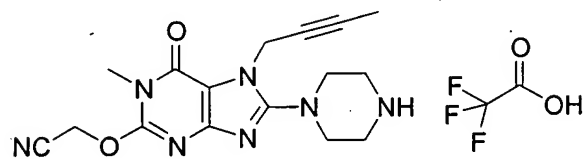
Example 219



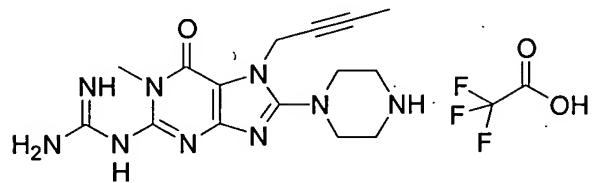
Example 220



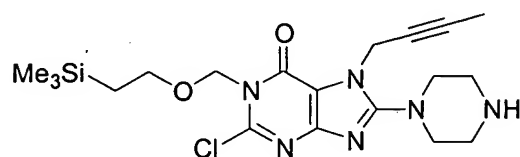
Example 221



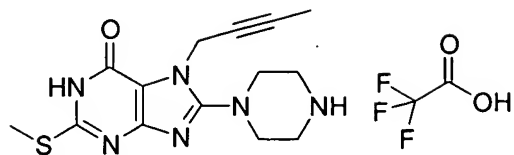
Example 222



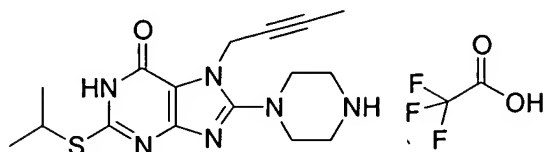
Example 223 (a)



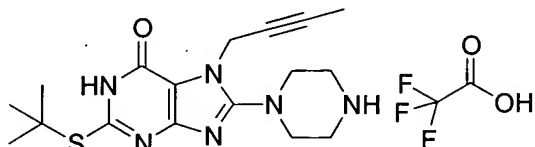
Example 223 (b)



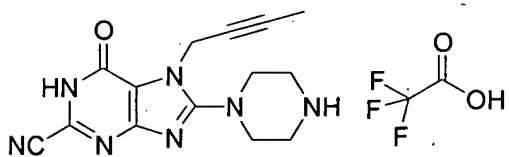
Example 224



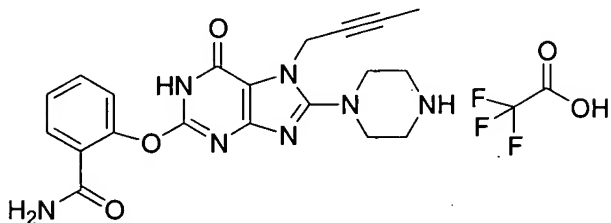
Example 225



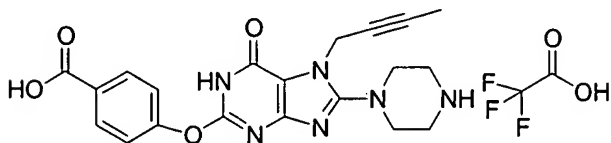
Example 226



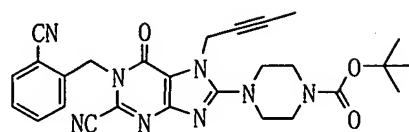
Example 227



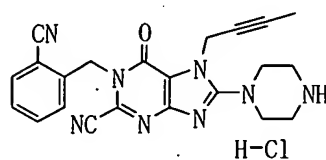
Example 228



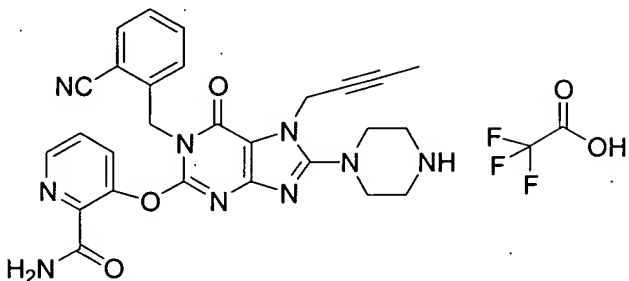
Example 229 (a)



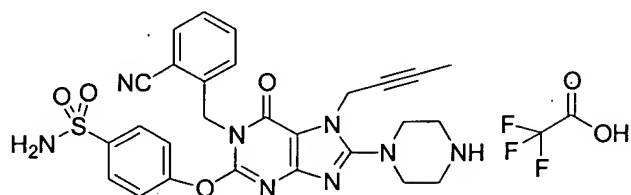
Example 229 (b)



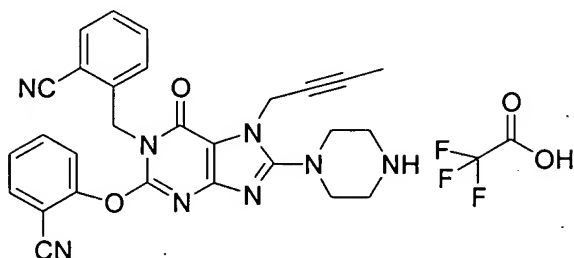
Example 230



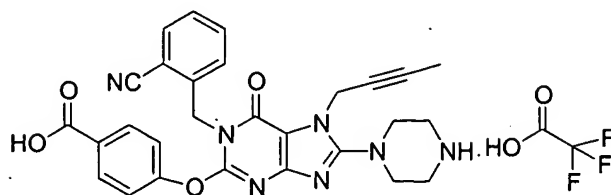
Example 231



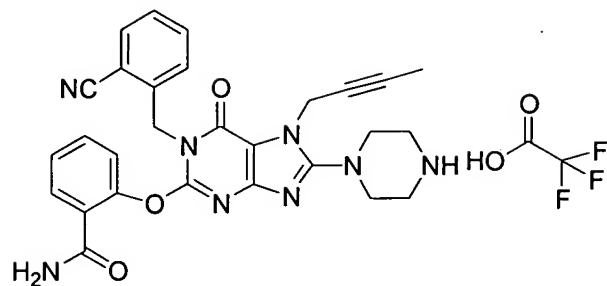
Example 232



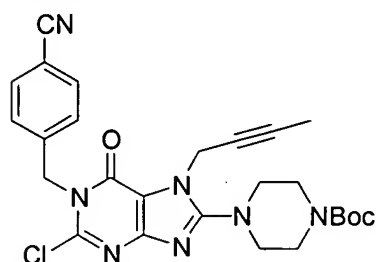
Example 233



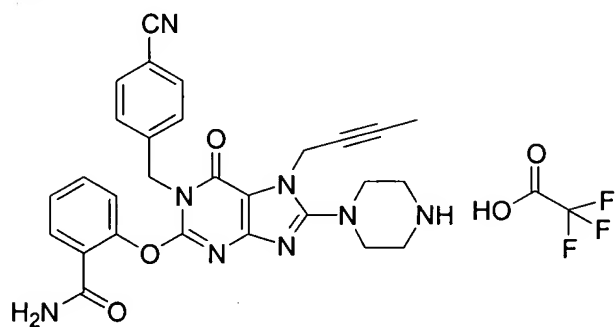
Example 234



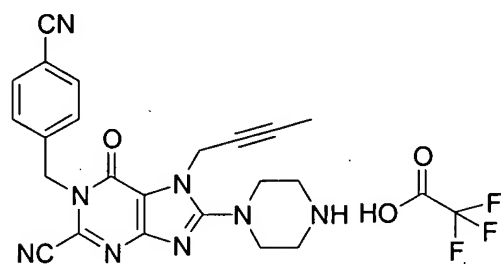
Example 235 (a)



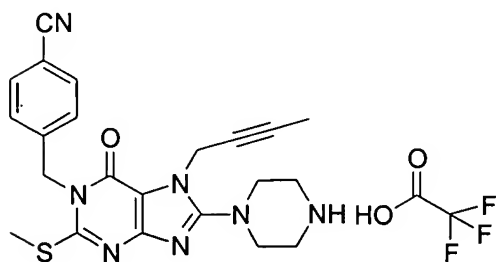
Example 235 (b)



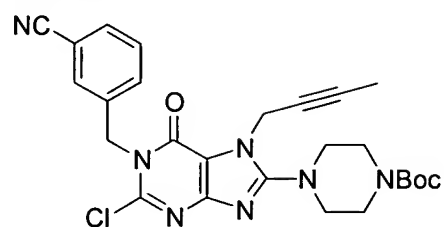
Example 236



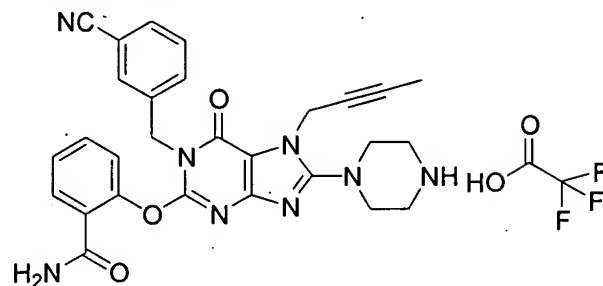
Example 237



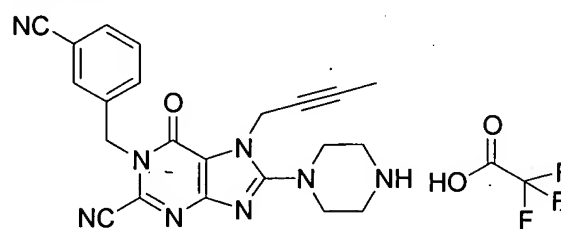
Example 238 (a)



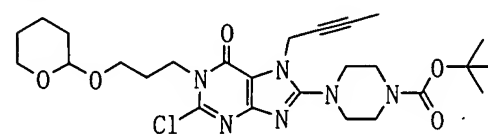
Example 238 (b)



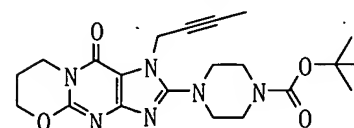
Example 239



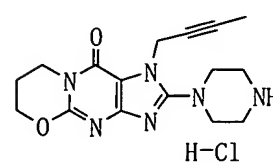
Example 240 (a)



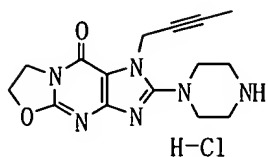
Example 240 (b)



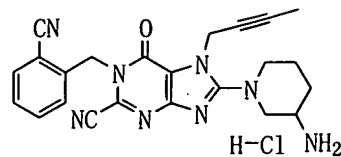
Example 240 (c)



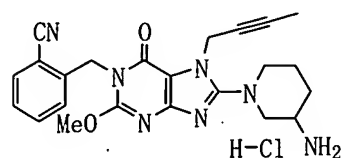
Example 241



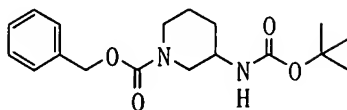
Example 242 (g)



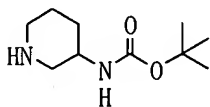
Example 243



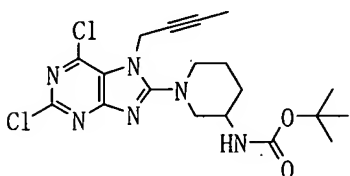
Example 242 (a)



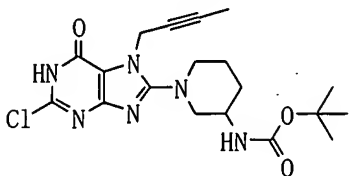
Example 242 (b)



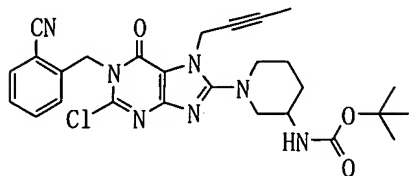
Example 242 (c)



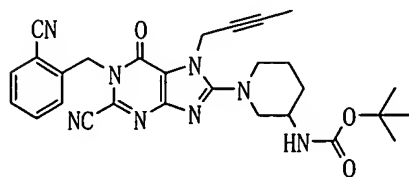
Example 242 (d)



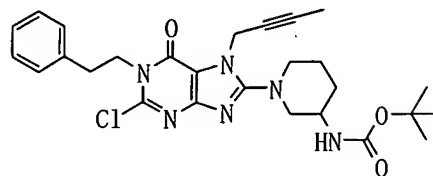
Example 242 (e)



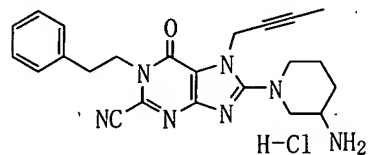
Example 242 (f)



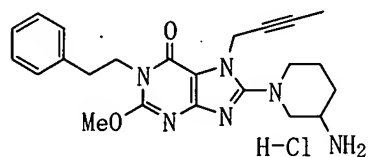
Example 244 (a)



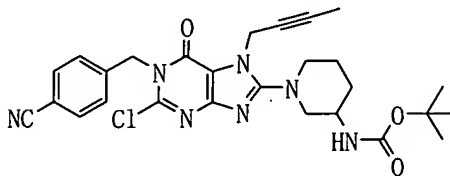
Example 244 (b)



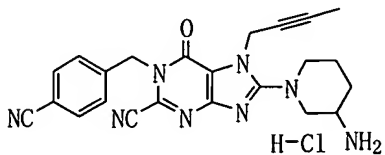
Example 245



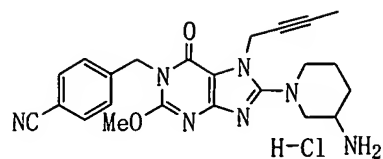
Example 246 (a)



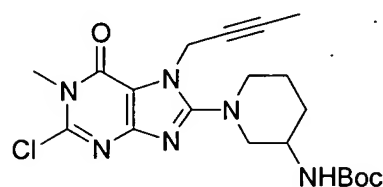
Example 246 (b)



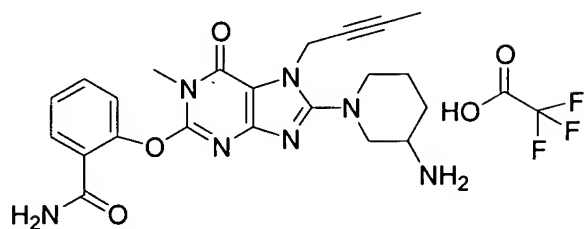
Example 247



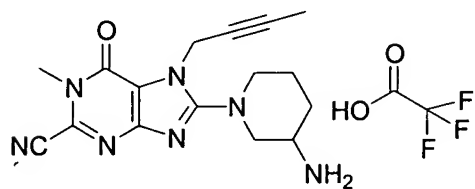
Example 248 (a)



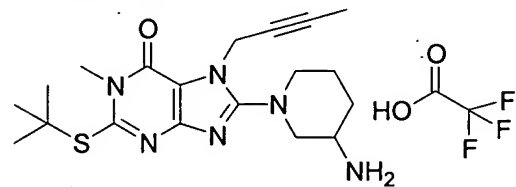
Example 248 (b)



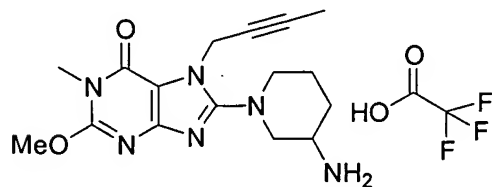
Example 249



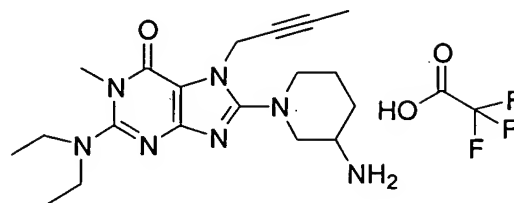
Example 250



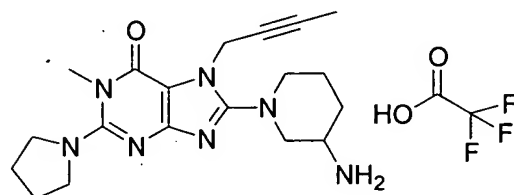
Example 251



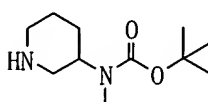
Example 252



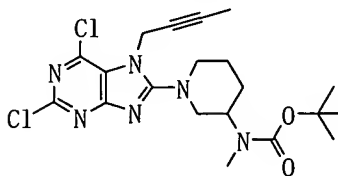
Example 253



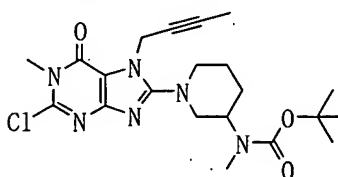
Example 254 (a)



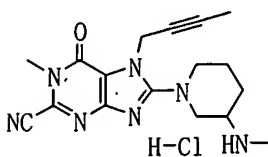
Example 254 (b)



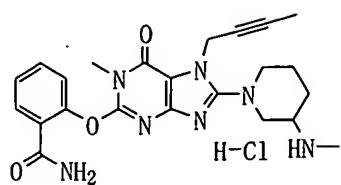
Example 254 (c)



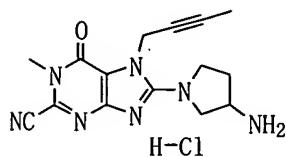
Example 254 (d)



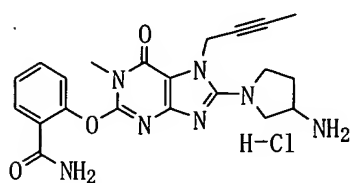
Example 255



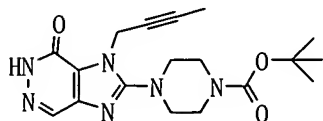
Example 256



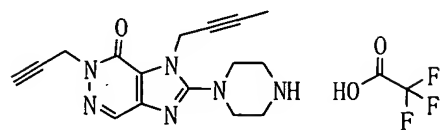
Example 257



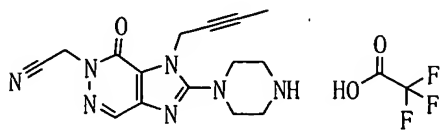
Example 258 (a)



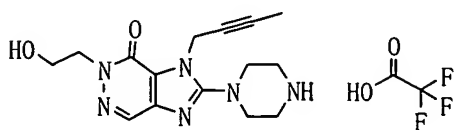
Example 258 (b)



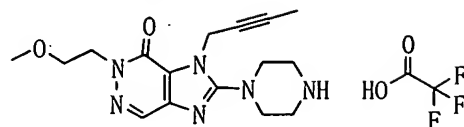
Example 259



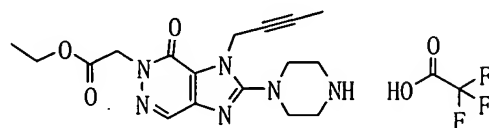
Example 260



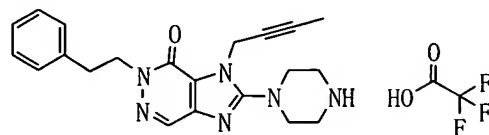
Example 261



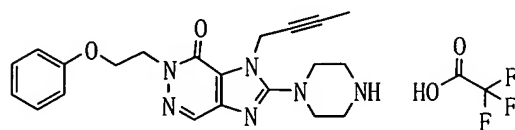
Example 262



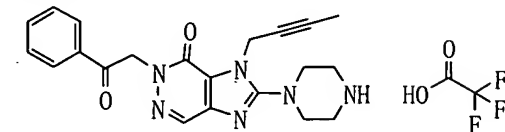
Example 263



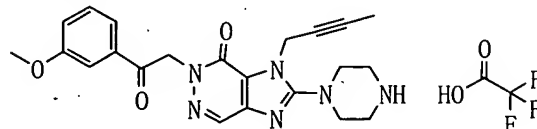
Example 264



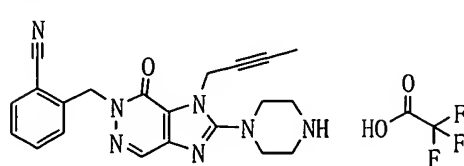
Example 265



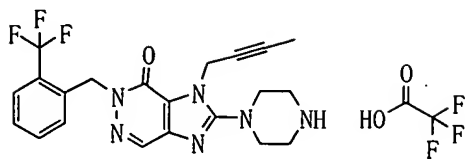
Example 266



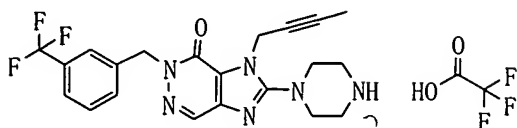
Example 267



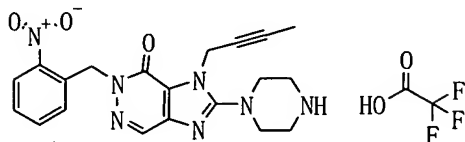
Example 268



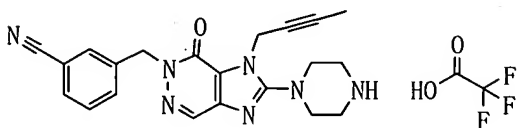
Example 269



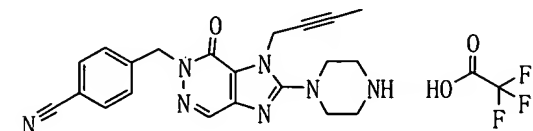
Example 270



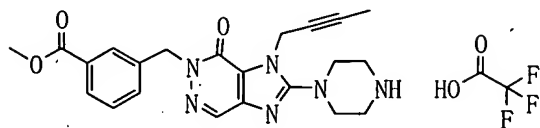
Example 271



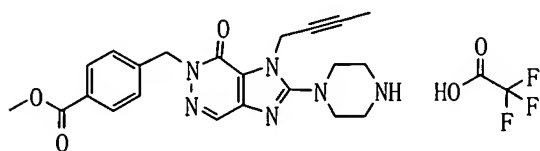
Example 272



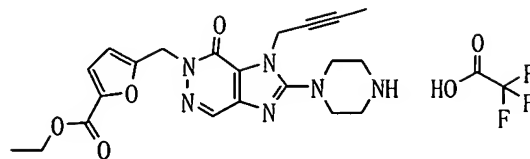
Example 273



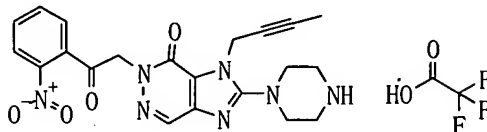
Example 274



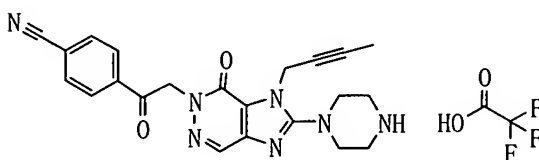
Example 275



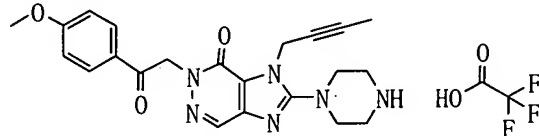
Example 276



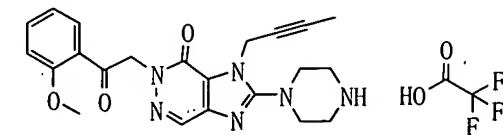
Example 277



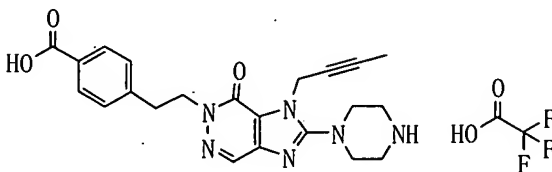
Example 278



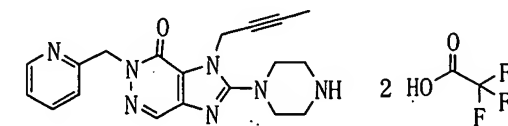
Example 279



Example 280

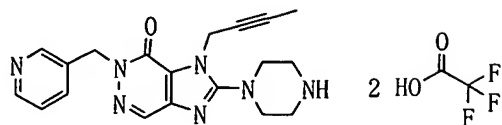


Example 281

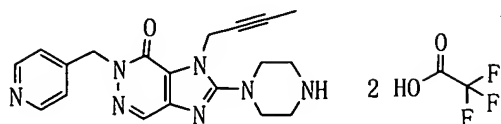




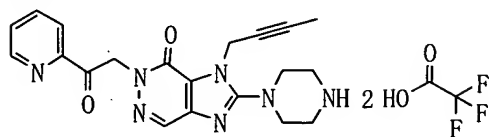
Example 282



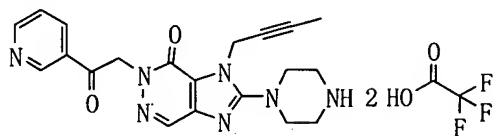
Example 283



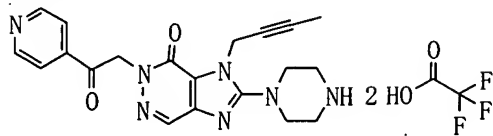
Example 284



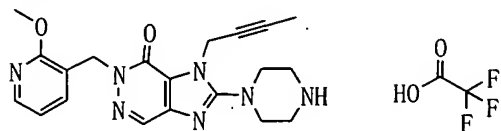
Example 285



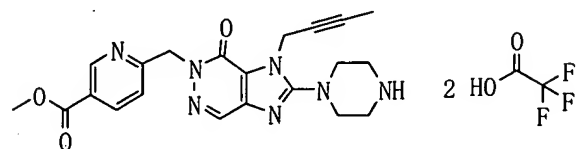
Example 286



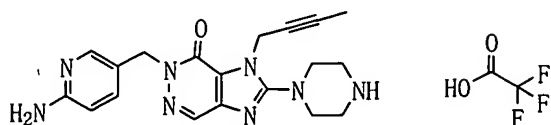
Example 287



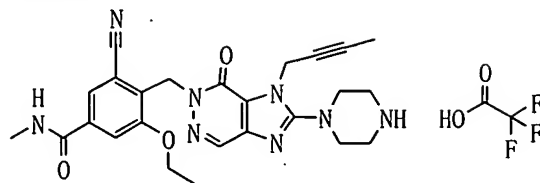
Example 288



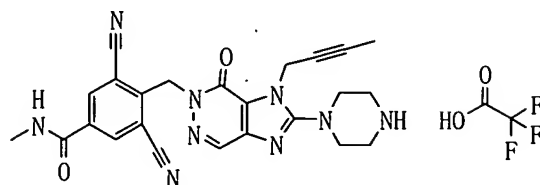
Example 289



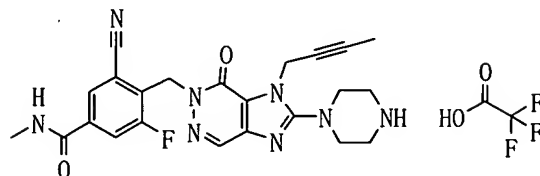
Example 290



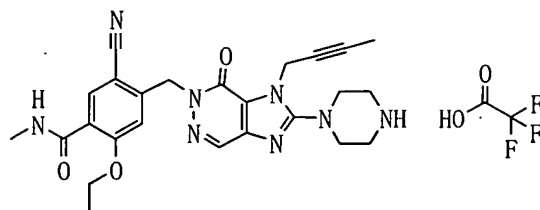
Example 291



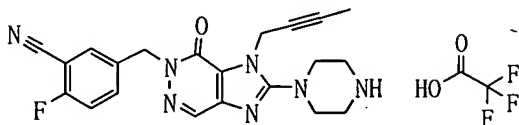
Example 292



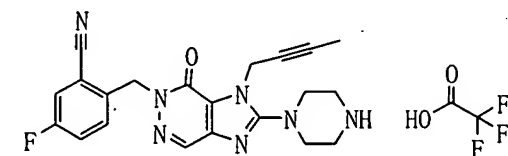
Example 293



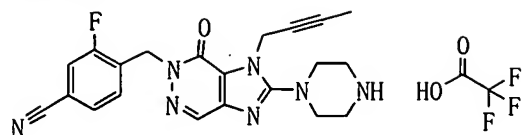
Example 294



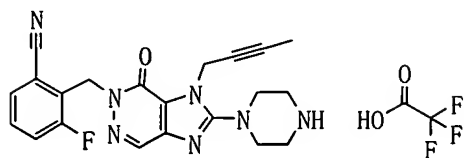
Example 295



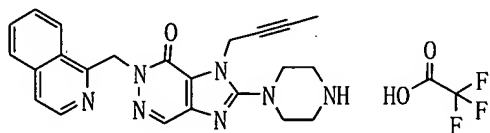
Example 296



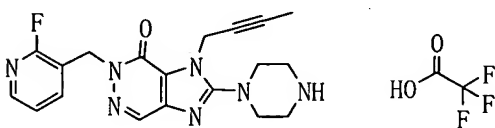
Example 297



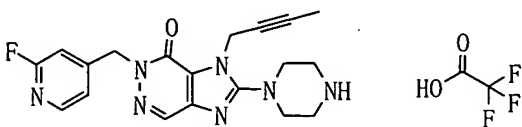
Example 298



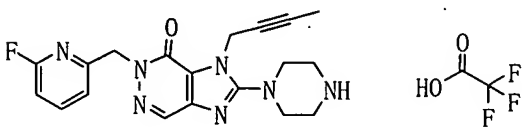
Example 299



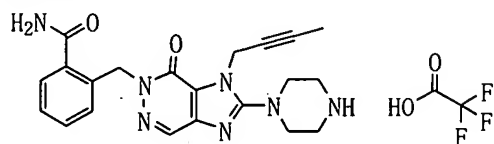
Example 300



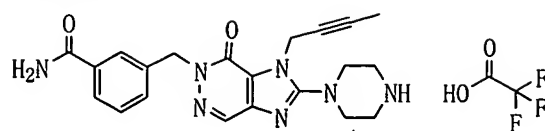
Example 301



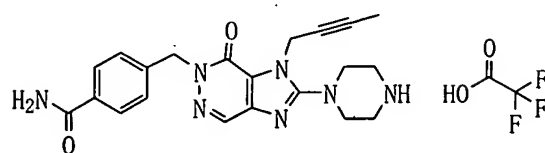
Example 302



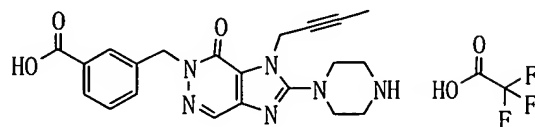
Example 303



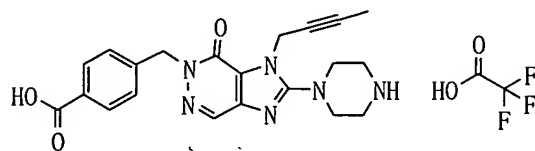
Example 304



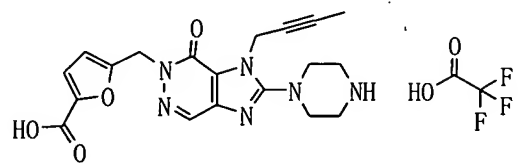
Example 305



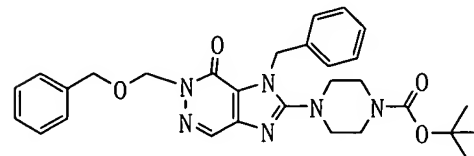
Example 306



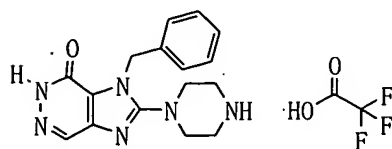
Example 307



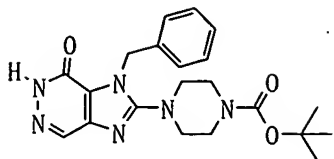
Example 308 (a)



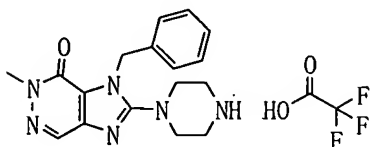
Example 308 (b)



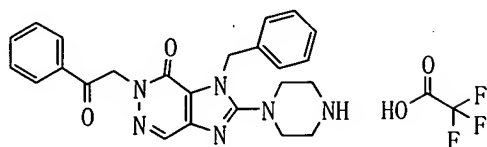
Example 309 (a)



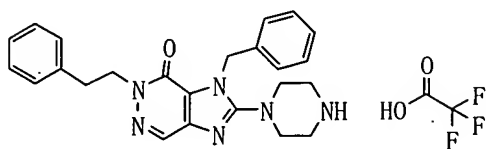
Example 309 (b)



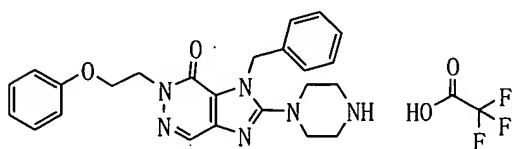
Example 310



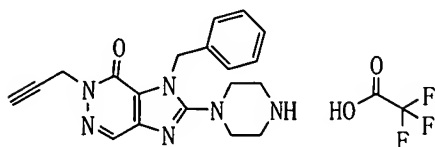
Example 311



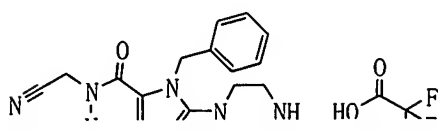
Example 312



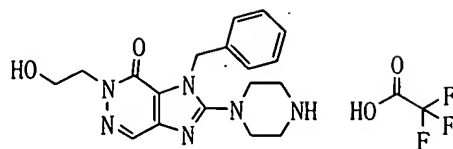
Example 313



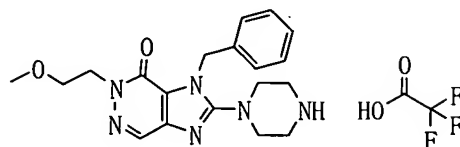
Example 314



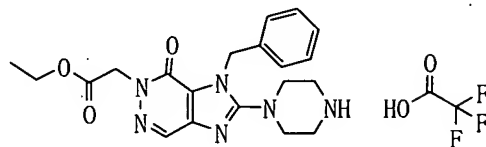
Example 315



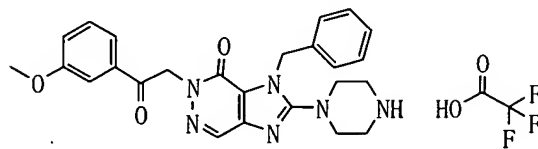
Example 316



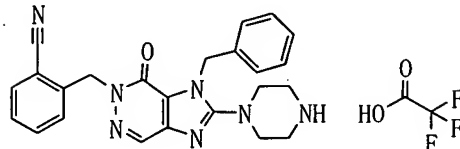
Example 317



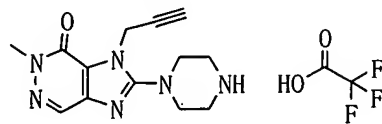
Example 318



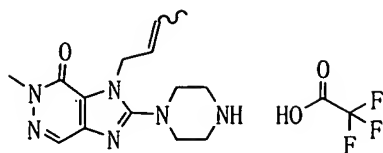
Example 319



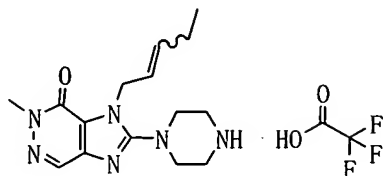
Example 320



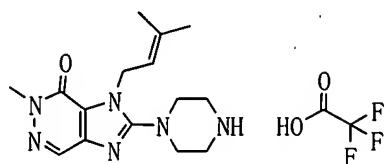
Example 321



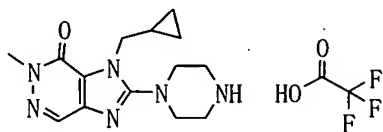
Example 322



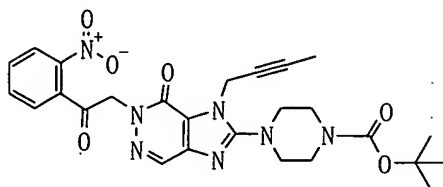
Example 323



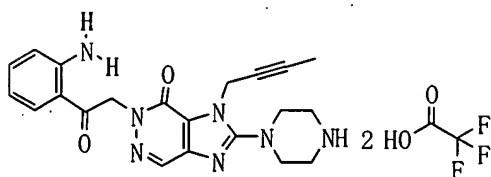
Example 324



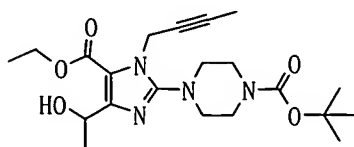
Example 325. (a)



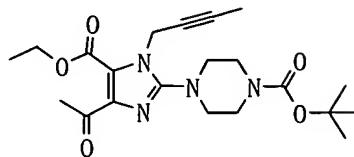
Example 325 (b)



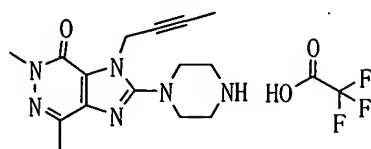
Example 326 (a)



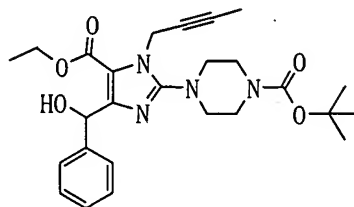
Example 326 (b)



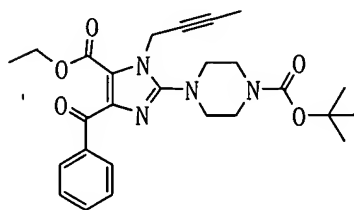
Example 326 (c)



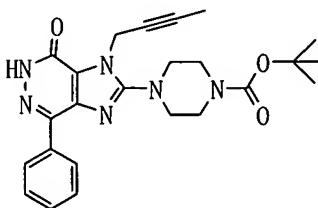
Example 327 (a)



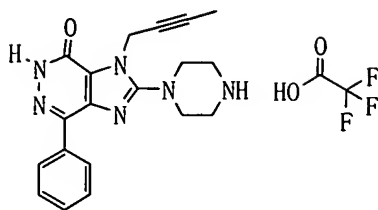
Example 327 (b)



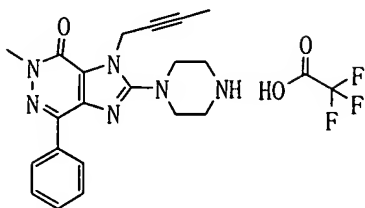
Example 327 (c)



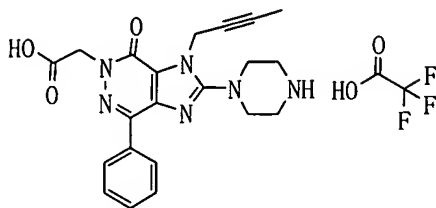
Example 327 (d)



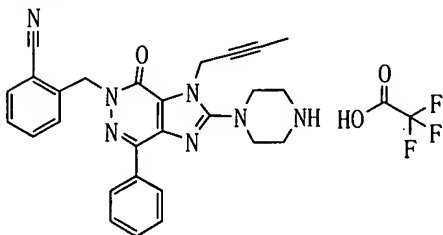
### Example 328



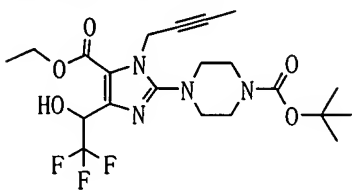
### Example 329



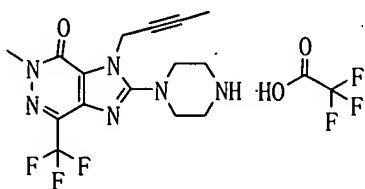
### Example 330



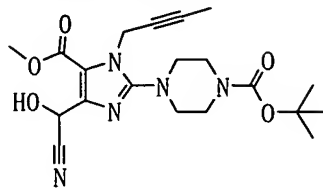
Example 331 (a)



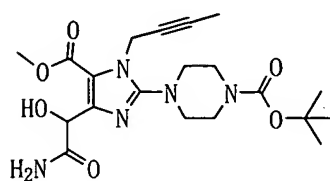
Example 331 (b)



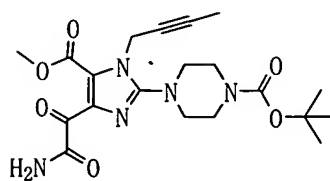
Example 332 (a)



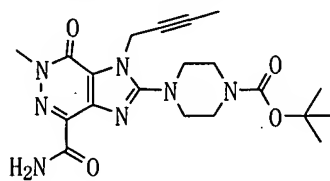
Example 332 (b)



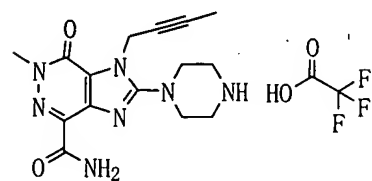
Example 332 (c)



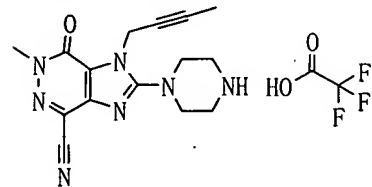
Example 332 (d)



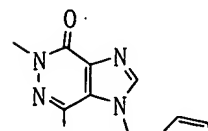
Example 332 (e)



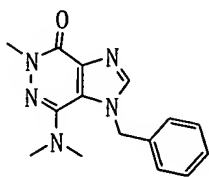
### Example 333



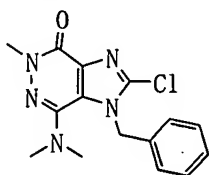
Example 334(a)



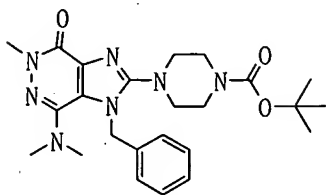
Example 334 (b)



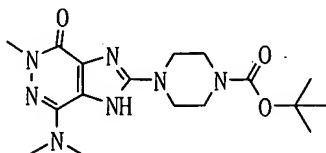
Example 334 (c)



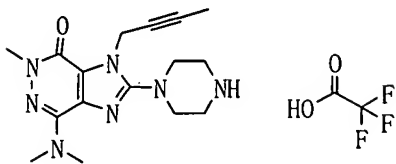
Example 334 (d)



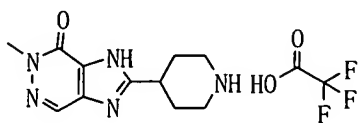
Example 334 (e)



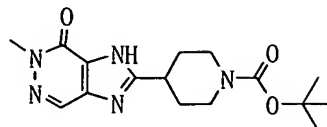
Example 334 (f)



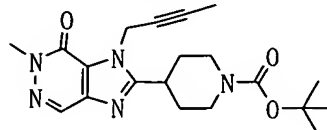
Example 335 (a)



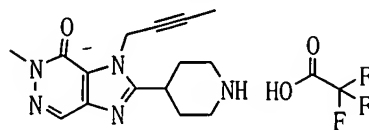
Example 335 (b)



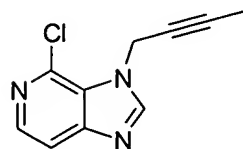
Example 335 (c)



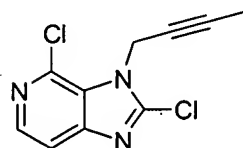
Example 335 (d)



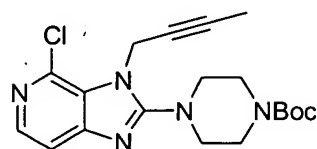
Example 336 (a)



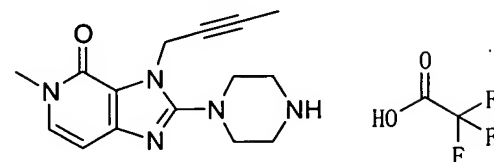
Example 336 (b)



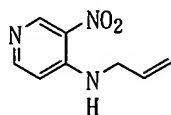
Example 336 (c)



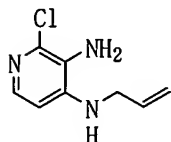
Example 336 (d)



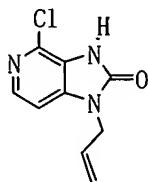
Example 337 (a)



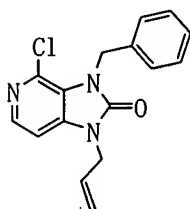
Example 337 (b)



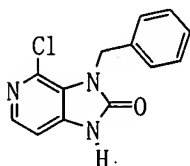
Example 337 (c)



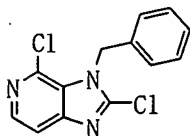
Example 337 (d)



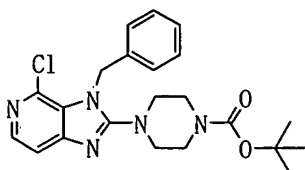
Example 337 (e)



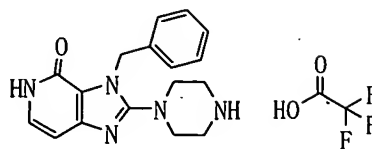
Example 337 (f)



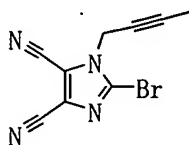
Example 337 (g)



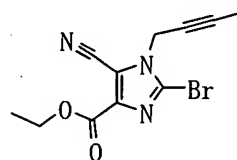
Example 337 (h)



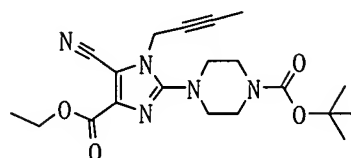
Example 338 (a)



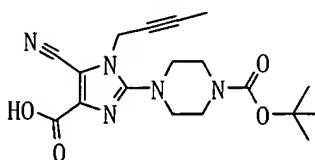
Example 338 (b)



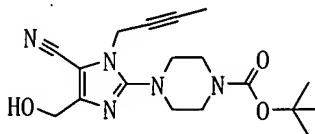
Example 338 (c)



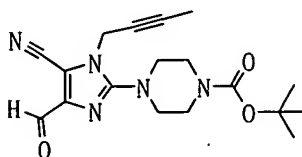
Example 338 (d)



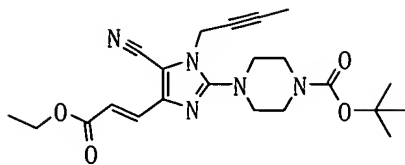
Example 338 (e)



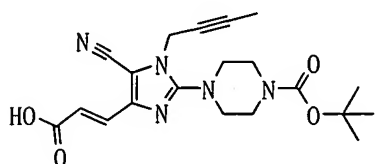
Example 338 (f)



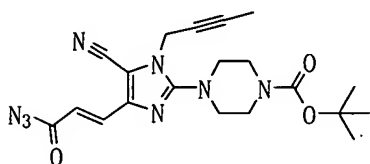
Example 338 (g)



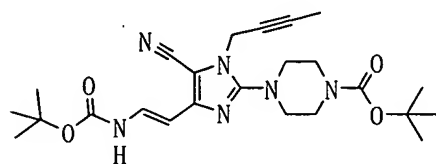
Example 338 (h)



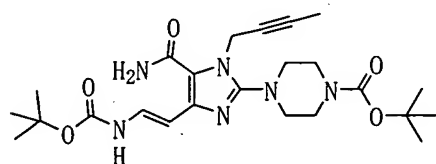
Example 338 (i)



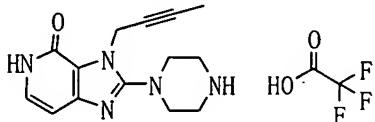
Example 338 (j)



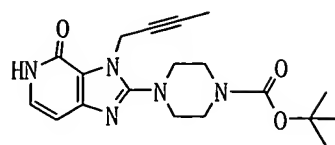
Example 338 (k)



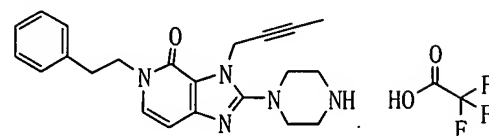
Example 338 (l)



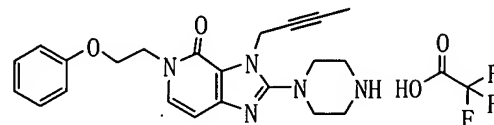
Example 339 (a)



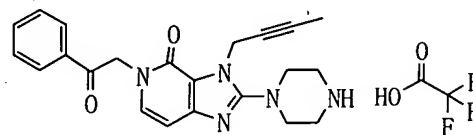
Example 339 (b)



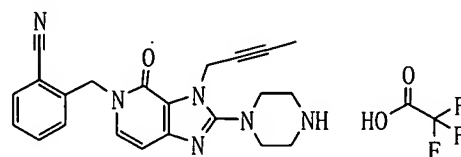
Example 340



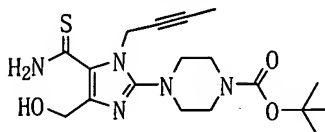
Example 341



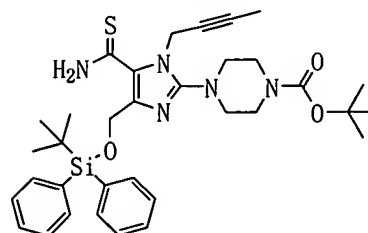
Example 342



Example 343 (a)

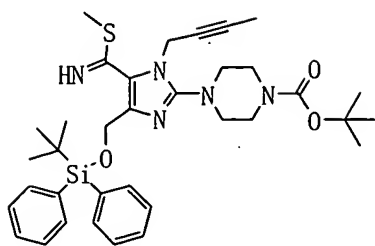


Example 343 (b)

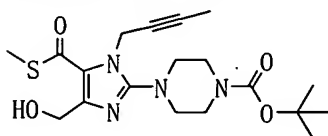




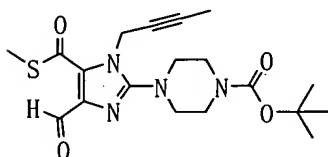
Example 343 (c)



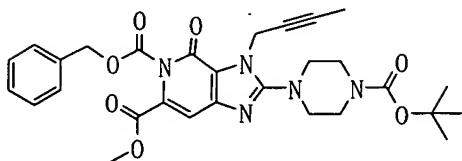
Example 343 (d)



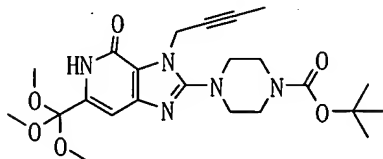
Example 343 (e)



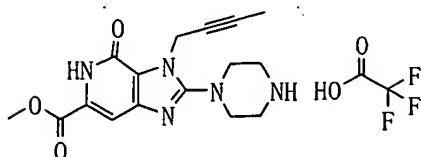
Example 343 (f)



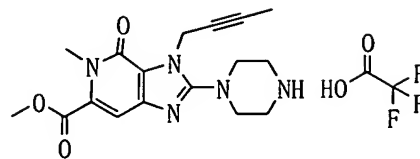
Example 343 (g)



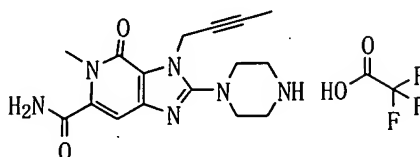
Example 343 (h)



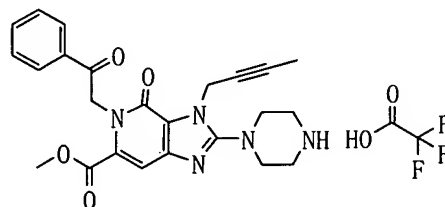
Example 344



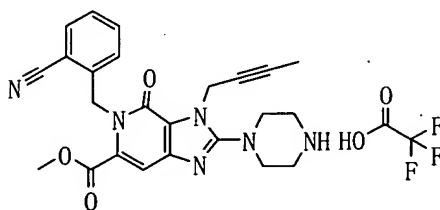
Example 345



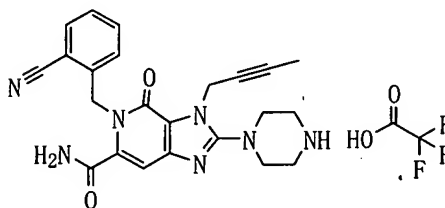
Example 346



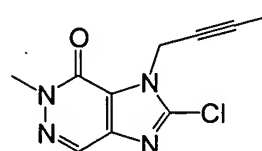
Example 347



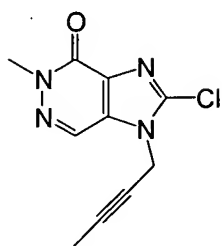
Example 348



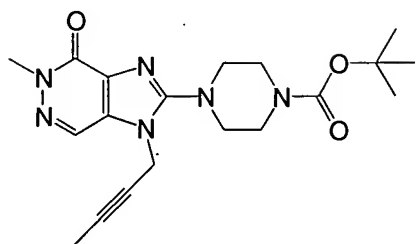
Example 349 (a)-1



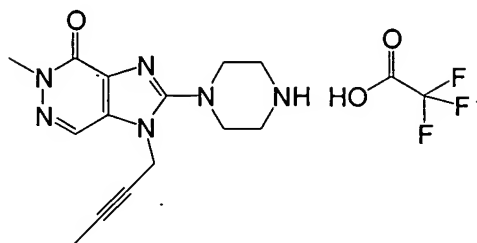
Example 349 (a)-2



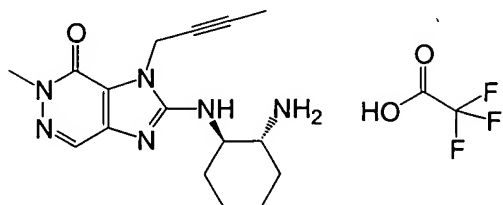
Example 349 (b)



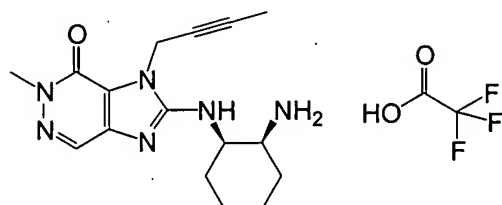
Example 349 (c)



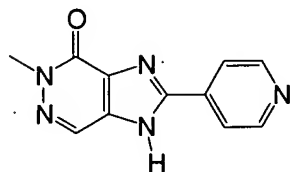
Example 350



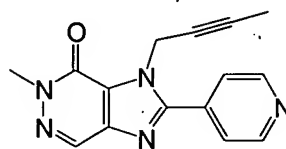
Example 351



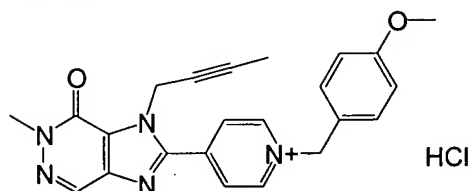
Example 352 (a)



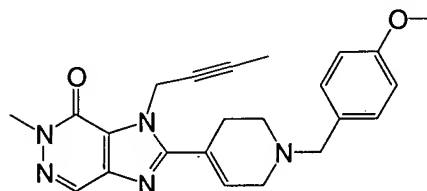
Example 352 (b)



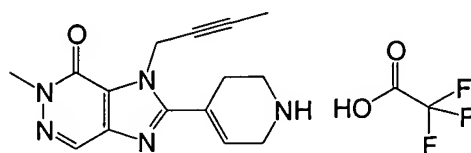
Example 352 (c)



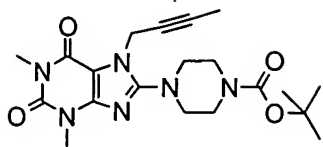
Example 352 (d)



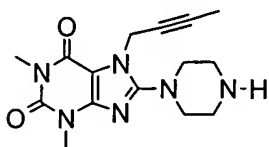
Example 352 (e)



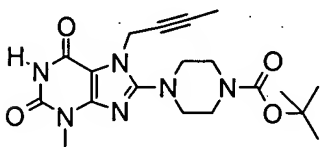
Example 353 (a)



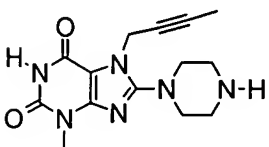
Example 353 (b)



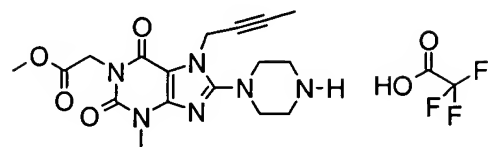
Example 354 (a)



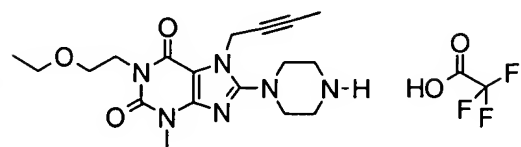
Example 354 (b)



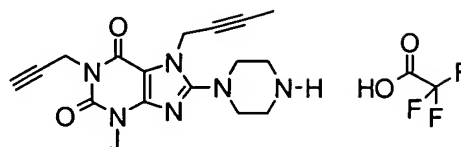
Example 355



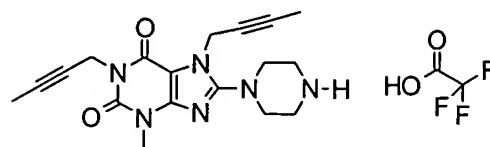
Example 356



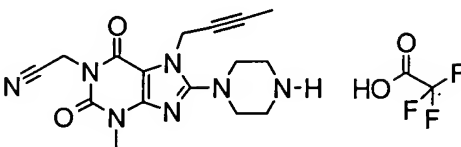
Example 357



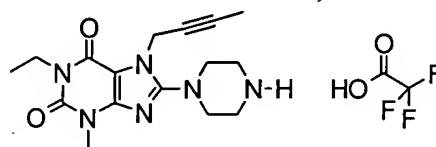
Example 358



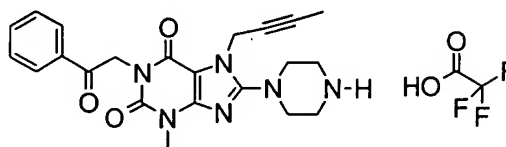
Example 359



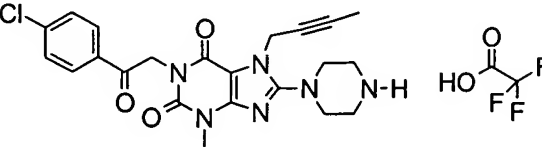
Example 360



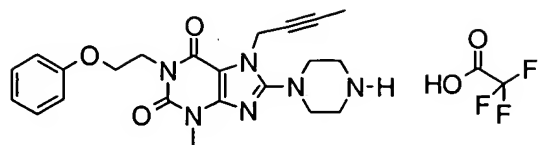
Example 361



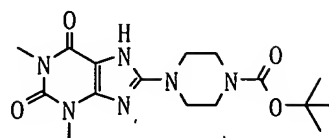
Example 362.



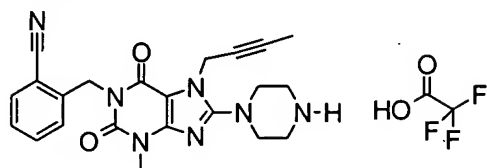
Example 363



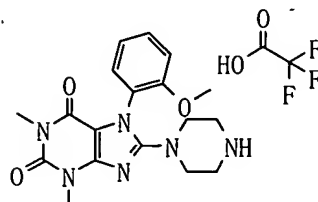
Example 369 (a)



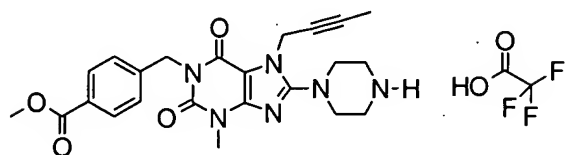
Example 364



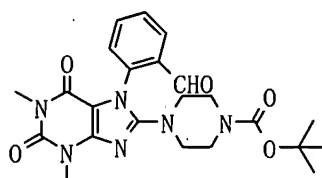
Example 369 (b)



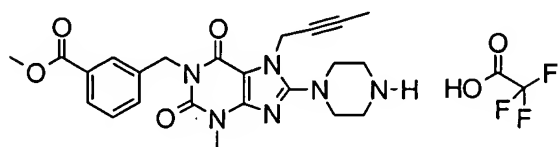
Example 365



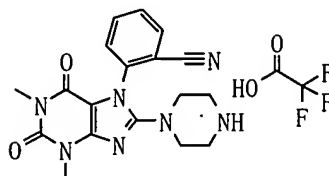
Example 370 (a)



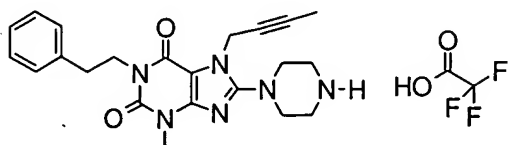
Example 366



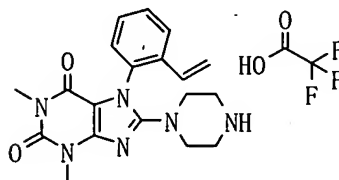
Example 370 (b)



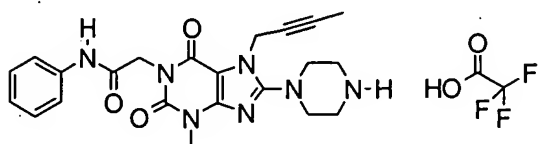
Example 367



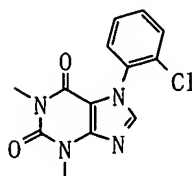
Example 371



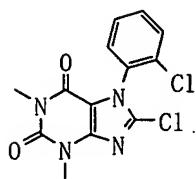
Example 368



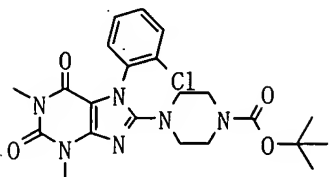
Example 372 (a)



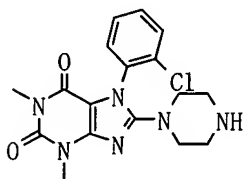
Example 372 (b)



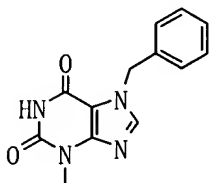
Example 372 (c)



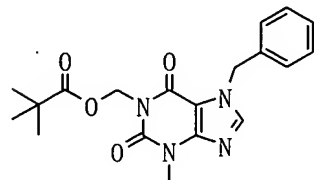
Example 372 (d)



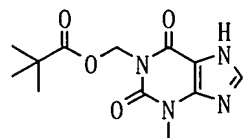
Example 373 (a)



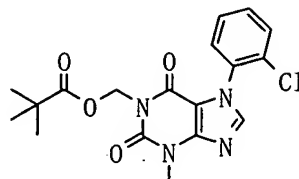
Example 373 (b)



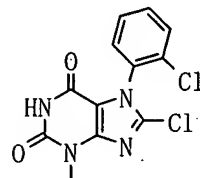
Example 373 (c)



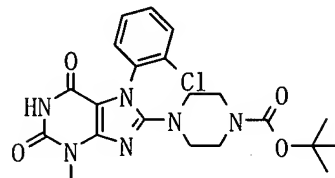
Example 373 (d)



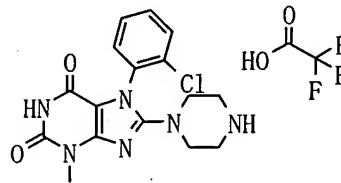
Example 373 (e)



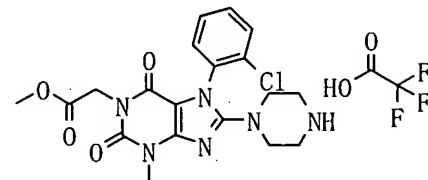
Example 373 (f)



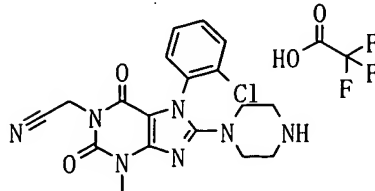
Example 373 (g)



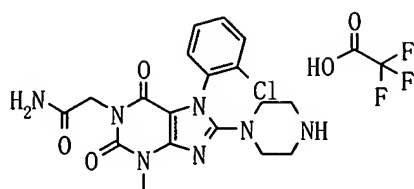
Example 374



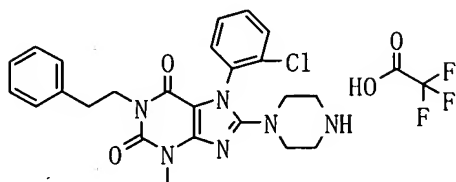
Example 375



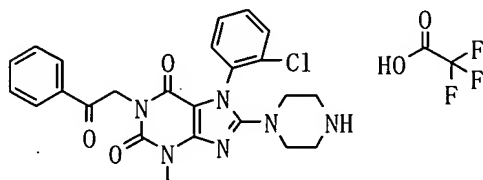
Example 376



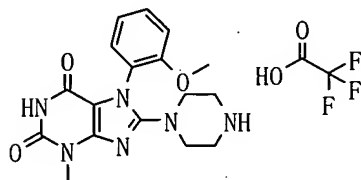
Example 377



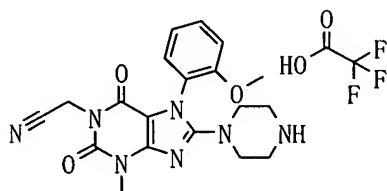
Example 378



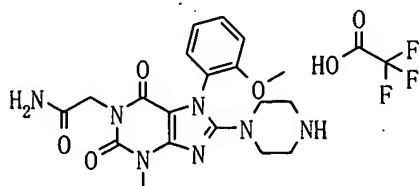
Example 379



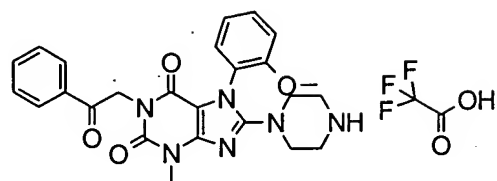
Example 380



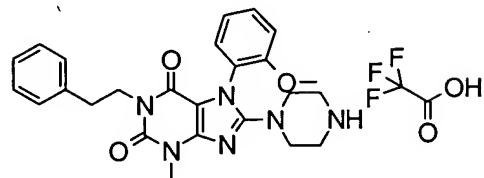
Example 381



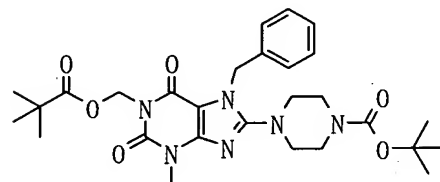
Example 382



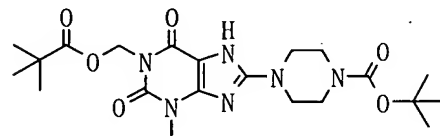
Example 383



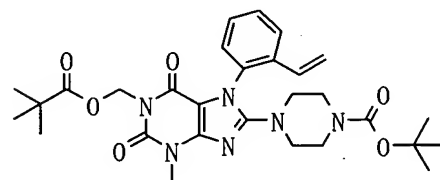
Example 384 (a)



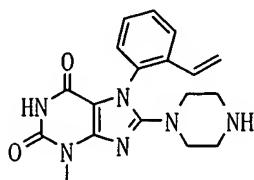
Example 384 (b)



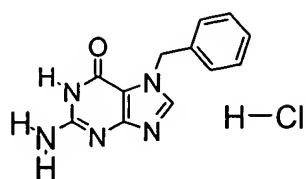
Example 384 (c)



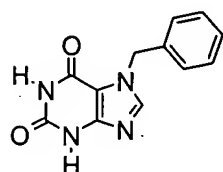
Example 384 (d)



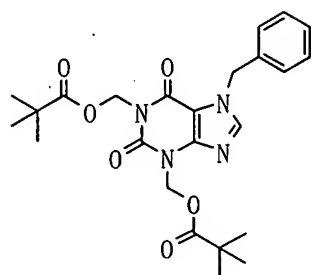
Example 385 (a)



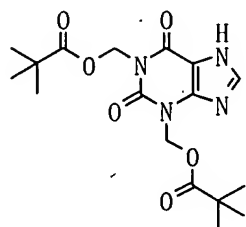
Example 385 (b)



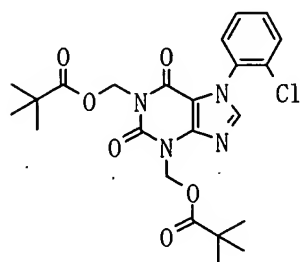
Example 385 (c)



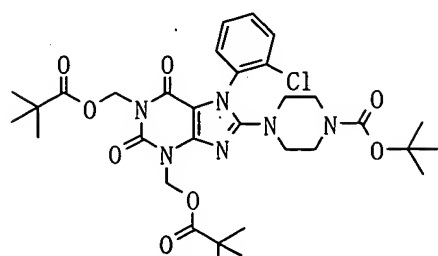
Example 385 (d)



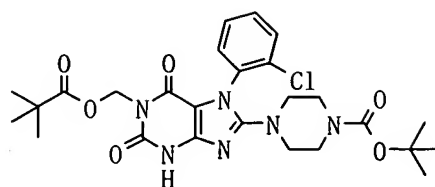
Example 385 (e)



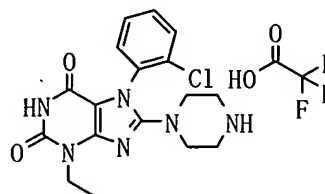
Example 385 (f)



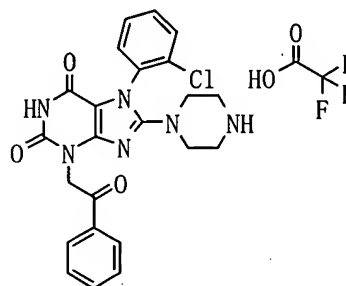
Example 385 (g)



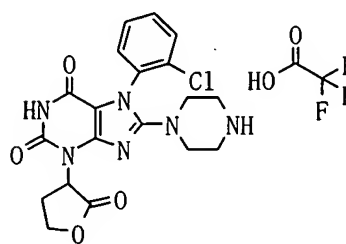
Example 385 (h)



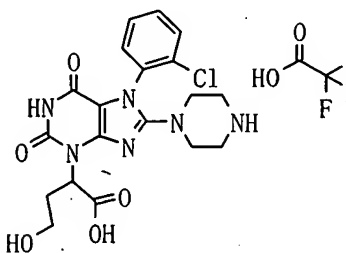
Example 386



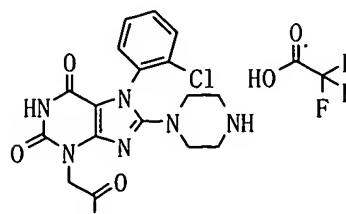
Example 387



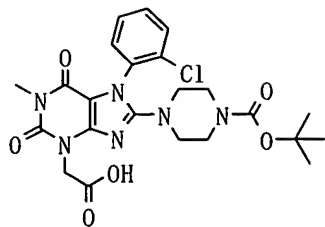
Example 388



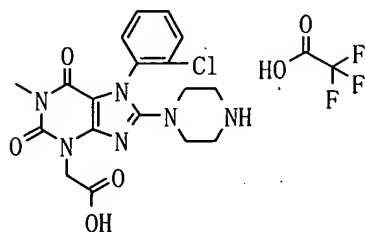
Example 389



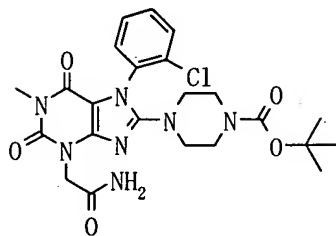
Example 390 (a)



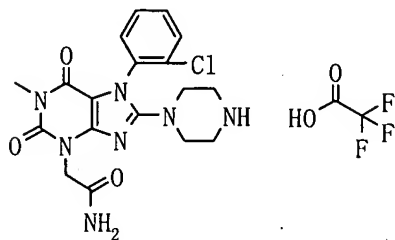
Example 390 (b)



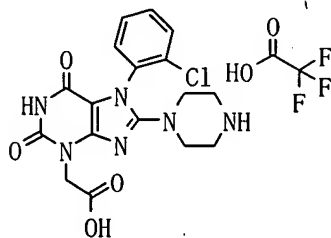
Example 391 (a)



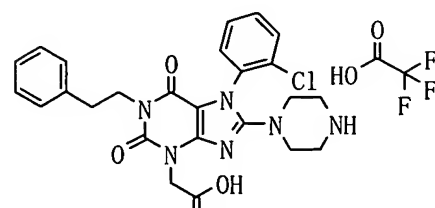
Example 391 (b)



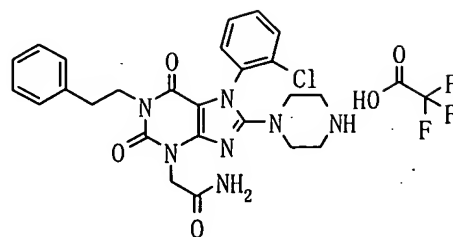
Example 392



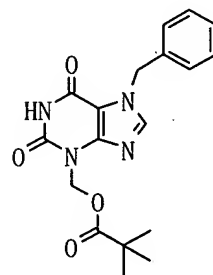
Example 393



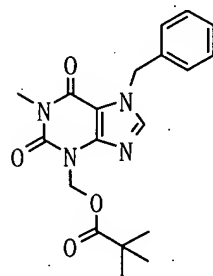
Example 394



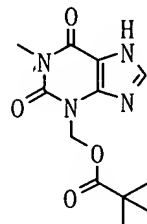
Example 395 (a)



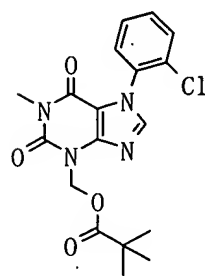
Example 395 (b)



Example 395 (c)

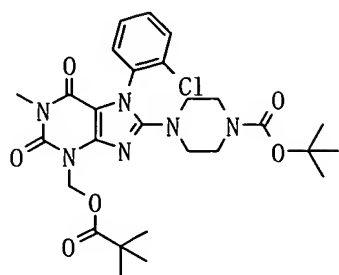


Example 395 (d)

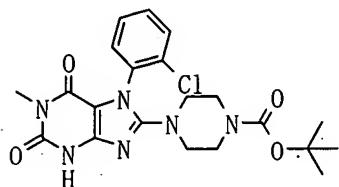




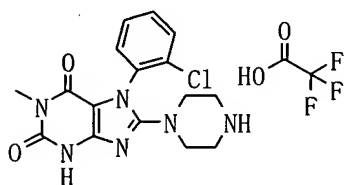
Example 395 (e)



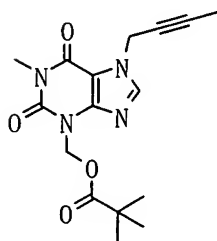
Example 395 (f)



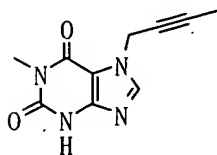
Example 395 (g)



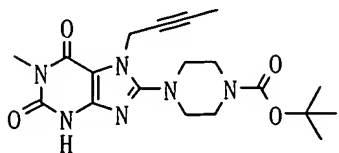
Example 396 (a)



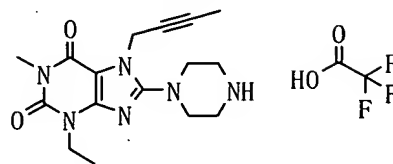
Example 396 (b)



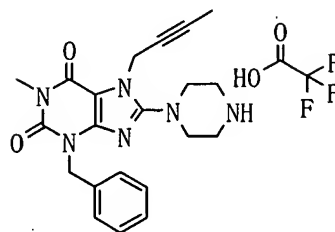
Example 396 (c)



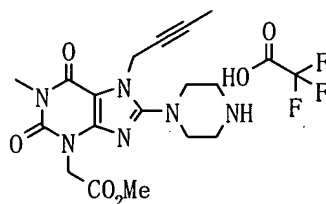
Example 396 (d)



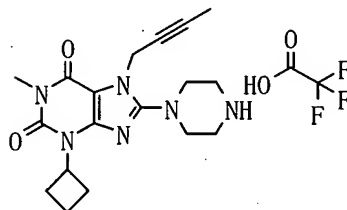
Example 397



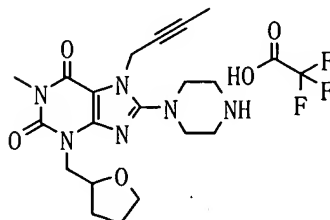
Example 398



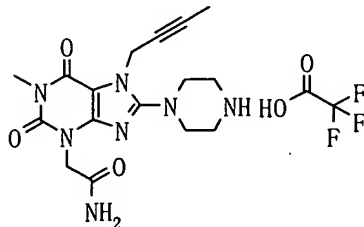
Example 399



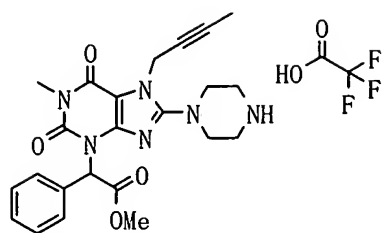
Example 400



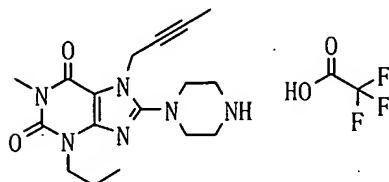
Example 401



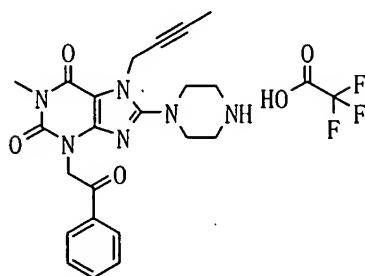
Example 402



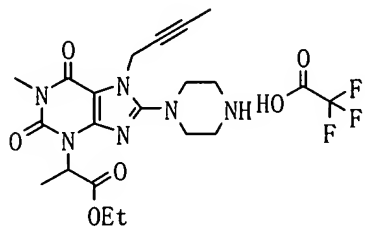
Example 403



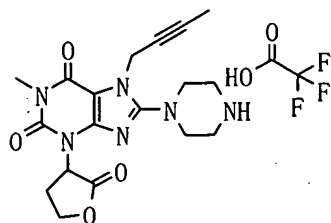
Example 404



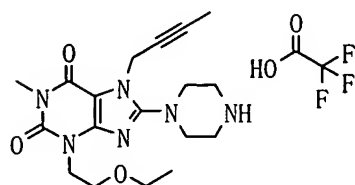
Example 405



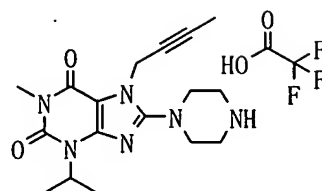
Example 406



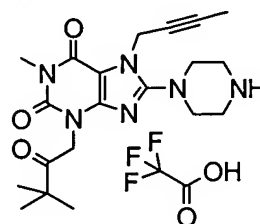
Example 407



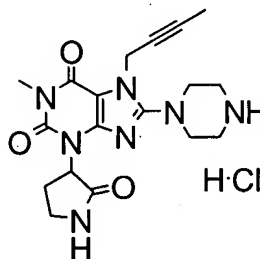
Example 408



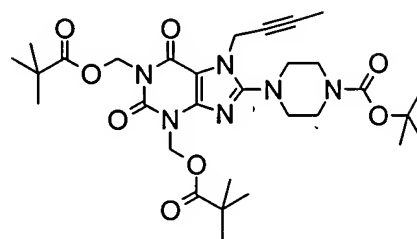
Example 409



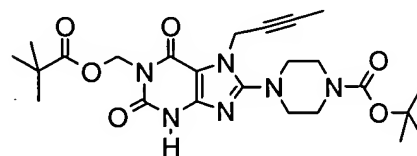
Example 410



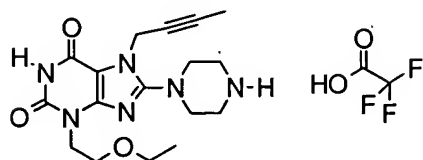
Example 411 (a)



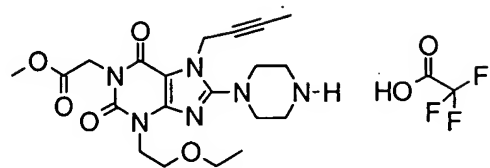
Example 411 (b)



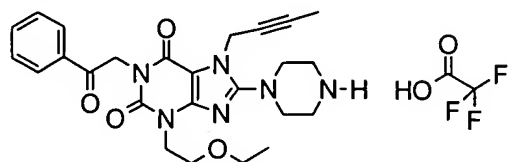
Example 411 (c)



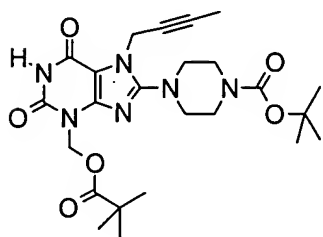
### Example 412



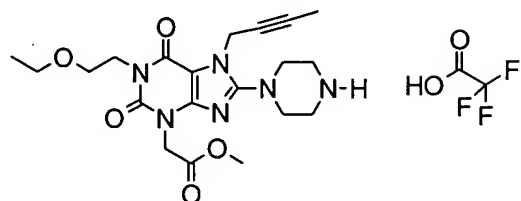
### Example 413



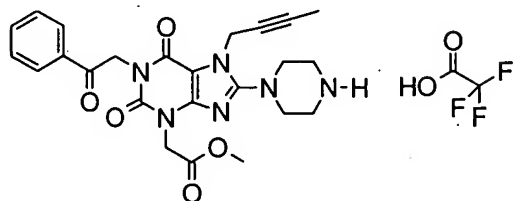
Example 414 (a)



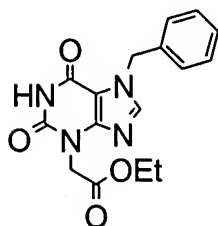
Example 414 (b)



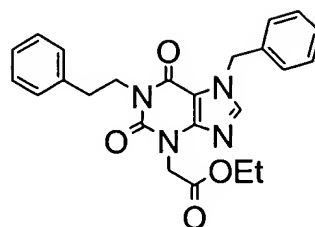
### Example 415



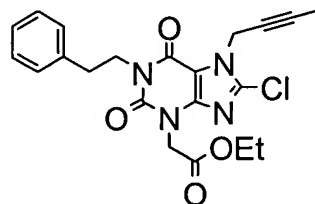
Example 416 (a)



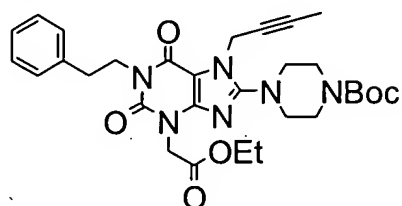
Example 416 (b)



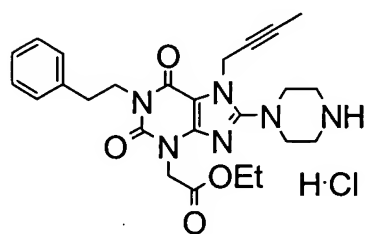
Example 416 (c)



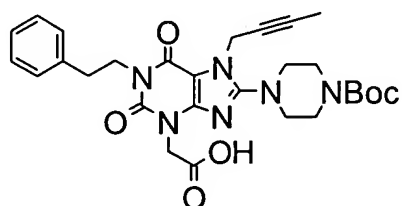
Example 416 (d)



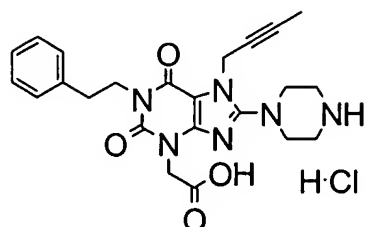
Example 416 (e)



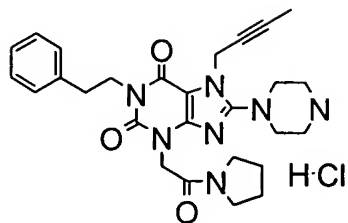
Example 417 (a)



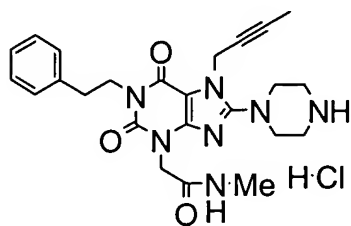
Example 417 (b)



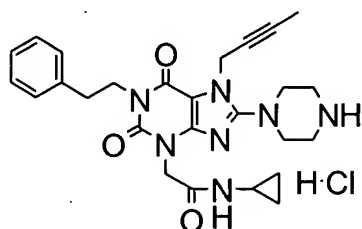
### Example 418



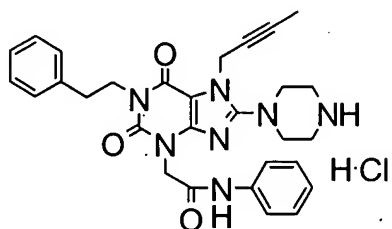
### Example 419



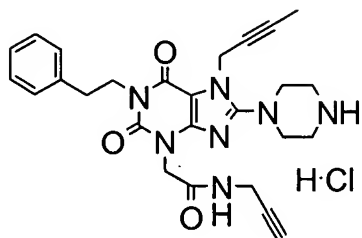
### Example 420



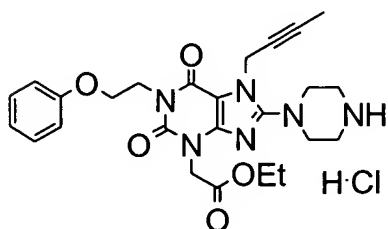
### Example 421



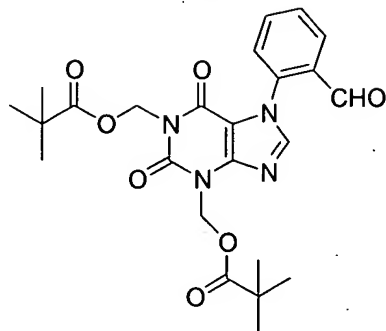
### Example 422



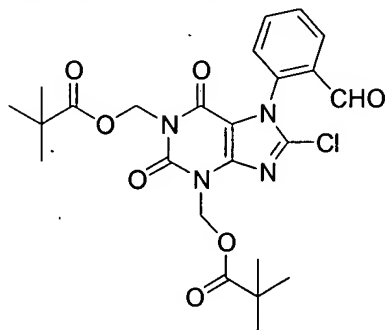
### Example 423



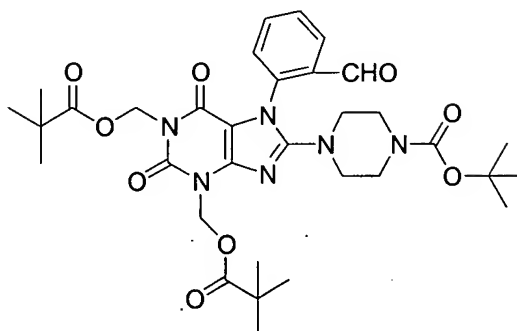
Example 424 (a)



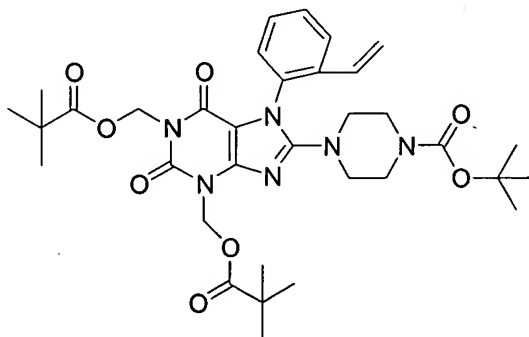
Example 424 (b)



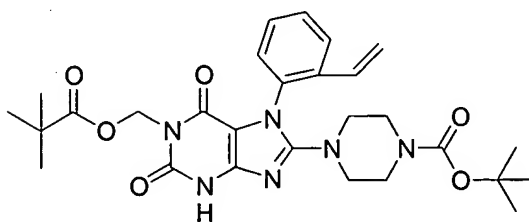
Example 424 (c)



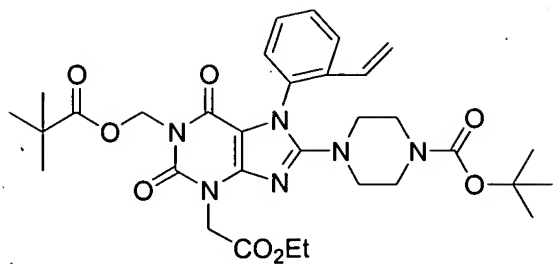
Example 424 (d)



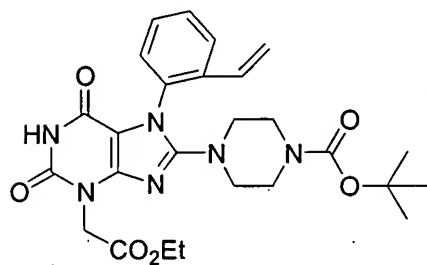
Example 424 (e)



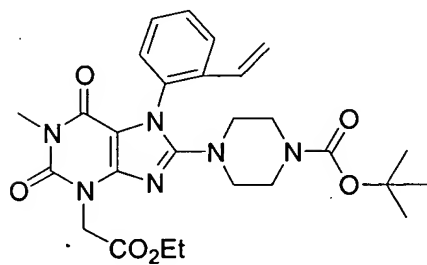
Example 424 (f)



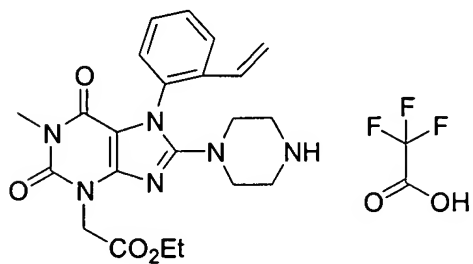
Example 424 (g)



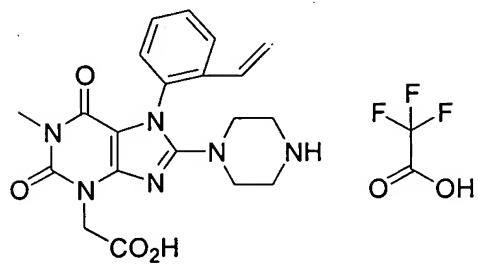
Example 424 (h)



Example 424 (i)



### Example 425



[Assay Example 1]Assay for the DPPIV-inhibiting activity of the compound represented by formula (I)

- DPPIV obtained from swine kidney was dissolved in a reaction buffer (50 mM Tris-HCl (pH 7.4)/0.1% BSA) at a final concentration of 10 mU/mL. A 110  $\mu$ L aliquot of this enzyme
- 5 solution was added to the reaction system, and then 15  $\mu$ L of an agent was added. The reaction solution was incubated at room temperature for 20 minutes. 25  $\mu$ L of a solution containing 2 mM Gly-Pro-p-nitroanilide was added to the reaction solution (at the final concentration of 0.33 mM) to start the enzyme reaction. The reaction time was 20 minutes. 25  $\mu$ L of 1N phosphate solution was added to stop the reaction. Absorbance of the sample was measured at 405 nm.
- 10 The degree of inhibition to the enzyme reaction was determined, and IC<sub>50</sub> was computed based on the absorbance.

[Table 1]

Example No.	IC <sub>50</sub> (nM)	Example No.	IC <sub>50</sub> (nM)
Example 1	287	Example 4	211
Example 7	401	Example 9	141
Example 12	183	Example 13	125
Example 16	272	Example 20	152
Example 22	17	Example 29	310
Example 53	46.9	Example 64	126
Example 73	33.4	Example 76	86.5
Example 79	35.7	Example 82	161
Example 83	27.4	Example 86	4.08
Example 88	2.89	Example 98	9.69
Example 109	1480	Example 115	185
Example 119	154	Example 120	116
Example 122	15.3	Example 129	115
Example 142	68.5	Example 146	81.7
Example 159	37.7	Example 229	8.97
Example 230	0.890	Example 234	1.74
Example 235	1.44	Example 238	1.19
Example 243	2.15	Example 248	6.40
Example 266	1.15	Example 267	7.22
Example 297	6.22	Example 311	77.5
Example 341	7.32	Example 353	283
Example 354	285	Example 355	147
Example 357	323	Example 358	357
Example 359	353	Example 361	0.654
Example 364	9.48	Example 367	4.56
Example 377	8.77	Example 378	9.52
Example 382	6.97	Example 383	7.18
Example 393	1.2	Example 394	2.16
Example 396	197	Example 398	237
Example 400	183	Example 402	354
Example 403	266	Example 404	276
Example 405	359	Example 407	275
Example 408	340	Example 409	222
Example 410	64.9	Example 413	1.95
Example 415	1.81	Example 416	4.02
Example 417	0.864	Example 418	1.14
Example 419	1.55	Example 420	1.70
Example 421	3.37	Example 422	0.472

[Assay Example 2]

Influences of metformin, buformin, and phenformin on the GLP-1 level in DPPIV-deficient rats

Animals: DPPIV-deficient male Fisher rats (purchased from Charles River Japan, Inc.)

5 Methods:

[Preparation and administration of test compounds]

Each test compound was suspended in a solution of 0.5% methyl cellulose at the doses indicated in Table 2, and then administered orally at a volume of 5 mL/kg. The vehicle control group was orally administered a solution of 0.5% methyl cellulose at a volume of 5 mL/kg.

10 [Blood collection and GLP-1 assay]

An unanesthetized rat was lightly cut at the caudal vein with a razor blade and bled immediately before, and at 1, 3, and 5 hours after the administration of a test compound or a solution of 0.5% methyl cellulose. 250  $\mu$ L of blood was collected from the rat using a heparinized capillary and transferred into a centrifugation tube. The supernatant obtained by centrifugation (at 10000 g at 4°C for 2 minutes) was assayed for GLP-1 level using Active  
15 GLP-1 ELISA kit (Linco).

Results:

The result is represented as an "average value  $\pm$  standard error". The respective values were assessed and compared by Dunnett's test, which are shown in Table 2.

20

[Table 2]

Test compound	Dose (mg/kg)	GLP-1 concentration at each time point (hr) after oral administration (% of Pre)			
		0	1	3	5
Vehicle control		100 $\pm$ 0.0	87.2 $\pm$ 4.8	100.4 $\pm$ 7.8	110.6 $\pm$ 6.8
Metformin	30	100 $\pm$ 0.0	99.9 $\pm$ 3.7	106.6 $\pm$ 5.0	116.3 $\pm$ 2.7
Metformin	100	100 $\pm$ 0.0	111.6 $\pm$ 7.9	116.3 $\pm$ 8.2	150.6 $\pm$ 7.2
Metformin	300	100 $\pm$ 0.0	140.0 $\pm$ 11.5	199.3 $\pm$ 32.4	227.1 $\pm$ 35.5*
Buformin	30	100 $\pm$ 0.0	118.7 $\pm$ 9.3	122.7 $\pm$ 7.1	114.6 $\pm$ 4.4
Buformin	100	100 $\pm$ 0.0	163.6 $\pm$ 19.6*	171.2 $\pm$ 9.1	195.8 $\pm$ 36.6*
Phenformin	30	100 $\pm$ 0.0	125.3 $\pm$ 10.7	120.0 $\pm$ 7.2	126.7 $\pm$ 10.7
Phenformin	100	100 $\pm$ 0.0	316.9 $\pm$ 26.4***	330.7 $\pm$ 112.4*	236.5 $\pm$ 20.5*

\*: P < 0.05 vs vehicle control group

\*\*\*: P < 0.001 vs vehicle control group

25

The group of DPPIV-deficient rats administered metformin at a dose of 300 mg/kg, had a significantly elevated level of active GLP-1 in plasma at five hours after administration. The



group of DPPIV-deficient rats administered buformin at a dose of 100 mg/kg, had a significantly elevated level of active GLP-1 in plasma at one and five hours after administration.

Furthermore, the group of DPPIV-deficient rats administered phenformin at a dose of 100 mg/kg, had a significantly elevated level of active GLP-1 in plasma at 1, 3, and 5 hours after administration.

### [Assay Example 3]

#### Influences of metformin and the DPPIV inhibitor (valine pyrrolidide (Val-Pyr)), used singly or in combination, on GLP-1 level in normal rats

Animals: DPPIV-intact normal male Fisher rats (purchased from CLEA Japan, Inc.)

#### Methods:

##### [Preparation and administration of test compounds]

Each test compound was suspended in a solution of 0.5% methyl cellulose at the doses indicated in Table 3, and then administered orally at a volume of 5 mL/kg. The vehicle control group was orally administered a solution of 0.5% methyl cellulose at a volume of 5 mL/kg.

##### [Blood collection and GLP-1 assay]

An unanesthetized rat was lightly cut at the caudal vein with a razor blade and bled immediately before, and at 1, 3, and 5 hours after administration of a test compound or a solution of 0.5% methyl cellulose. 250  $\mu$ L of blood was collected from the rat using a heparinized capillary and transferred into a centrifugation tube. The supernatant obtained by centrifugation (at 10000 g at 4°C for 2 minutes) was assayed for GLP-1 level using Active GLP-1 ELISA kit (Linco).

#### Results:

The result is represented as an “average value  $\pm$  standard error”. The respective values were assessed and compared by Dunnett’s test, which are shown in Table 3.

[Table 3]

Test compound	Dose (mg/kg)	GLP-1 concentration at each time point (hr) after oral administration (% of Pre)			
		0	1	3	5
Vehicle control		100 $\pm$ 0.0	112 $\pm$ 15	125 $\pm$ 21	84 $\pm$ 10
Metformin	300	100 $\pm$ 0.0	117 $\pm$ 9	149 $\pm$ 24	94 $\pm$ 10
Val-Pyr	30	100 $\pm$ 0.0	127 $\pm$ 6	136 $\pm$ 20	91 $\pm$ 2
Metformin + Val-Pyr	300 + 30	100 $\pm$ 0.0	162 $\pm$ 8***	215 $\pm$ 19*	177 $\pm$ 15***

\*: P < 0.05 vs vehicle control group

\*\*\*:  $P < 0.001$  vs vehicle control group

When metformin or the DPPIV inhibitor was given singly, there was no increase in the level of active GLP-1. However, the level of active GLP-1 was significantly elevated at 1, 3 and 5 hours after administration in the group administered metformin and DPPIV inhibitor in combination. This result suggests that the active GLP-1 level was elevated due to enhancement of GLP-1 secretion by metformin, and suppression of GLP-1 degradation by the DPPIV inhibitor.

#### [Assay Example 4]

Influences of metformin and the DPPIV inhibitor used singly (Examples 82, 119, 120, 122, 229, and 267) or in combination, on GLP-1 level in normal rats

Animals: DPPIV-intact normal male Fisher rats (purchased from CLEA Japan, Inc.)

Methods:

#### [Preparation and administration of test compounds]

Each test compound was suspended in a solution of 0.5% methyl cellulose at the doses indicated in Tables 4 to 6, and then administered orally at a volume of 5 mL/kg. The vehicle control group was orally administered a solution of 0.5% methyl cellulose at a volume of 5 mL/kg.

#### [Blood collection and GLP-1 assay]

An unanesthetized rat was lightly cut at the caudal vein with a razor blade and bled immediately before, and at 3 hours after the administration of a test compound or a solution of 0.5% methyl cellulose. 250  $\mu$ L of blood was collected from the rat using a heparinized capillary and transferred into a centrifugation tube. The supernatant obtained by centrifugation (at 10000 g at 4°C for 2 minutes) was assayed for GLP-1 level using Active GLP-1 ELISA kit (Linco).

Results:

The result is represented as an “average value  $\pm$  standard error”. The respective values were assessed and compared by Dunnett’s test, which are shown in Tables 4 to 6.

[Table 4]

Test compound	Dose (mg/kg)	GLP-1 concentration 3 hours after oral administration (% of Pre)
Vehicle control		98.8±2.9
Example 119	10	98.9±2.2
Example 122	10	108.2±6.6
Metformin	300	118.1±7.5
Metformin + Example 119	300 + 10	162.5±7.4***
Metformin + Example 122	300 + 10	168.1±13.1***

\*\*\*: P < 0.001 vs vehicle control group

[Table 5]

Test compound	Dose (mg/kg)	GLP-1 concentration 3 hours after oral administration (% of Pre)
Vehicle control		97.5±2.9
Example 229	10	102.5±1.7
Example 120	10	104.8±2.9
Metformin	300	108.6±2.2
Metformin + Example 229	300 + 10	153.7±13.4***
Metformin + Example 120	300 + 10	166.4±16.5***

5

\*\*\*: P < 0.001 vs vehicle control group

[Table 6]

Test compound	Dose (mg/kg)	GLP-1 concentration 3 hours after oral administration (% of Pre)
Vehicle control		96.7±2.6
Example 82	20	97.3±2.1
Example 267	10	110.0±9.0
Metformin	300	112.5±2.4
Metformin + Example 82	300 + 20	180.8±23.1***
Metformin + Example 267	300 + 10	186.2±26.2***

\*\*\*:  $P < 0.01$  vs vehicle control group

When metformin or the DPPIV inhibitor was given singly, there was no increase in the level of active GLP-1. However, the level of active GLP-1 was significantly elevated 3 hours after administration in the group which received metformin and DPPIV inhibitor in combination. This result suggests that active GLP-1 level was elevated due to enhancement of GLP-1 secretion by metformin, and suppression of GLP-1 degradation by the DPPIV inhibitor.

#### [Assay Example 5]

Influences of metformin and the DPPIV inhibitor (valine pyrrolidide (Val-Pyr)) used singly or in combination, on glucose tolerance, insulin and GLP-1 levels, food intake, and body weight in Zucker *fa/fa* rats

Animals: Zucker *fa/fa* rats, an animal model for typeII diabetes (purchased from Charles River Japan, Inc.)

Methods:

[Preparation and administration of test compounds]

Each test compound was dissolved in distilled water at the doses shown in the Tables indicated below, and then administered orally at a volume of 5 mL/kg. The vehicle control group was orally administered distilled water at a volume of 5 mL/kg. Each test compound or distilled water was given orally at the above dose, twice daily (at 10:00 a.m. and 4:00 p.m.), for 14 days. The rats were tested for glucose tolerance on the first day of the administration series. In the test, distilled water and the test compounds were given 0.5 hour before glucose load.

[Procedure of blood collection and determination of the levels of blood glucose and GLP-1]

For the glucose tolerance test, an unanesthetized rat was lightly cut at the caudal vein with a razor blade and bled immediately before the administration of a test compound or distilled water, and immediately before, and at 0.5, 1, 2, and 3 hours after glucose load. 250  $\mu$ L of blood was collected from the rat using a heparinized capillary and transferred into a centrifugation tube. The supernatant obtained by centrifugation (at 10000 g at 4°C for 2 minutes) was assayed for active GLP-1 level using Active GLP-1 ELISA kit (Linco). At the same time, 10  $\mu$ L of blood was collected and mixed with 140  $\mu$ L of a 0.6 M perchloric acid solution. The mixture was centrifuged (at 3000 g at 4°C for 10 minutes), and the resulting supernatant was assayed for glucose using Glucose Test Wako II (Wako Pure Chemical Industries, Inc.). The level of blood glucose alone was determined at the time of measurement 3 hours after glucose load.

[Determination of food intake and body weight]

Food intake and body weight were determined at 4:00 p.m after the 14-day administration series. Total food intake and weight gain over 14 days were determined for each

experimental group.

Results:

The result is represented as an “average value  $\pm$  standard error”. The respective values were assessed and compared by Dunnett’s test, which are shown in Tables 7 to 10.

5

[Table 7]

Test compound Dose(mg/kg)	GLP-1 concentration at each time point (hr) after oral glucose administration (% of Pre)				
	-0.5	0	0.5	1	2
Vehicle control	100.0 $\pm$ 0.0	101.4 $\pm$ 0.8	130.5 $\pm$ 11.2	108.2 $\pm$ 2.1	101.5 $\pm$ 2.0
Metformin (300)	100.0 $\pm$ 0.0	105.6 $\pm$ 1.7	135.4 $\pm$ 7.6	126.0 $\pm$ 8.9	118.4 $\pm$ 6.5
Val-Pyr (30)	100.0 $\pm$ 0.0	119.5 $\pm$ 3.6	217.6 $\pm$ 24.6*	197.5 $\pm$ 20.4*	128.3 $\pm$ 5.4
Metformin (300) + Val-Pyr (30)	100.0 $\pm$ 0.0	196.5 $\pm$ 11.1***	345.7 $\pm$ 40.7***	262.4 $\pm$ 37.0***	272.6 $\pm$ 21.2***

\*: P < 0.05, \*\*\*: P < 0.001 vs vehicle control group

10 [Table 8]

Test compound Dose(mg/kg)	Blood glucose level at each time point (hr) after oral glucose administration (mg/dl)					
	-0.5	0	0.5	1	2	3
Vehicle control	101.4 $\pm$ 3.4	115.7 $\pm$ 3.1	199.9 $\pm$ 14.5	226.9 $\pm$ 14.9	186.6 $\pm$ 8.1	120.9 $\pm$ 5.4
Metformin (300)	108.9 $\pm$ 5.6	117.4 $\pm$ 5.5	160.6 $\pm$ 9.7*	177.5 $\pm$ 10.6*	159.8 $\pm$ 8.6*	122.4 $\pm$ 3.7
Val-Pyr (30)	102.6 $\pm$ 3.0	110.5 $\pm$ 3.3	166.0 $\pm$ 9.9	167.1 $\pm$ 7.0***	139.3 $\pm$ 3.3***	115.1 $\pm$ 3.0
Metformin (300) + Val-Pyr (30)	99.0 $\pm$ 4.6	103.2 $\pm$ 3.9	119.1 $\pm$ 6.6***	125.2 $\pm$ 7.2***	114.6 $\pm$ 4.5***	104.1 $\pm$ 4.2***

\*: P < 0.05, \*\*\*: P < 0.001 vs vehicle control group

[Table 9]

Test compound Dose(mg/kg)	Insulin concentration at each time point (hr) after oral glucose administration (ng/ml)				
	-0.5	0	0.5	1	2
Vehicle control	9.8 $\pm$ 1.1	11.9 $\pm$ 1.3	22.6 $\pm$ 2.0	16.2 $\pm$ 1.0	13.2 $\pm$ 0.9
Metformin (300)	11.9 $\pm$ 1.1	14.0 $\pm$ 1.1	22.9 $\pm$ 2.5	21.2 $\pm$ 2.3	16.9 $\pm$ 1.6
Val-Pyr (30)	8.8 $\pm$ 1.1	13.1 $\pm$ 1.2	32.4 $\pm$ 3.2*	27.7 $\pm$ 5.0*	14.4 $\pm$ 2.6
Metformin (300) + Val-Pyr (30)	9.3 $\pm$ 1.3	14.9 $\pm$ 1.4	24.3 $\pm$ 3.1	19.0 $\pm$ 2.7	15.0 $\pm$ 2.9

15

\*: P < 0.05 vs vehicle control group

[Table 10]

Test compound	Dose(mg/kg)	Total food intake for 14 days (g)	Weight gain for 14 days (g)
Vehicle control		484.2±15.0	68.2±4.1
Metformin	300	495.1±8.9	64.5±3.5
Val-Pyr	30	491.8±11.1	60.9±4.4
Metformin + Val-Pyr	300 + 30	418.4±14.0*	39.2±6.1***

\*: P < 0.05, \*\*\*: P < 0.001 vs vehicle control group

5

During the glucose tolerance test, the level of active GLP-1 was elevated significantly in the group administered the DPPIV inhibitor, while there was no significant increase in the active GLP-1 level in the group administered metformin. However, the level of active GLP-1 was increased synergistically in the group administered both metformin and the DPPIV inhibitor.

10 This result suggests that the active GLP-1 level was increased through enhanced GLP-1 secretion induced by metformin, and suppressed GLP-1 degradation due to the DPPIV inhibitor, as described above.

The glucose tolerance test revealed that glucose tolerance was improved in each group singly administered either metformin or the DPPIV inhibitor. However, glucose tolerance was improved synergistically in the group administered metformin and the DPPIV inhibitor in combination, when compared with the groups administered either compound singly.

During the glucose tolerance test, the level of insulin was increased significantly in a glucose-dependent fashion in the group administered the DPPIV inhibitor singly, while there was no significant increase in the level of insulin in the groups administered either metformin alone, or metformin and the DPPIV inhibitor in combination. This result suggests that the effect observed in the metformin-administered group was based on the extra-pancreatic action of this agent, while the effect in the DPPIV inhibitor-administered group was based on the glucose-dependent increase in the insulin level, due to the increase in the level of active GLP-1. On the other hand, it is suggested that the group administered metformin and the DPPIV inhibitor in combination had synergistically improved glucose tolerance due to the enhanced susceptibility to insulin, based on the extra-pancreatic action of metformin, and the synergistic increase in the level of active GLP-1 resulting from the combined administration.

25

Furthermore, decreases in food intake and suppression of weight gain were observed only in the group administered metformin and the DPPIV inhibitor in combination for 14 days.

It may be concluded that the synergistic increase in the level of active GLP-1 due to the combined use of metformin and the DPPIV inhibitor, led to the decrease in food intake via the hypothalamus, which in turn resulted in the suppression of weight gain.

In addition, synergistic decreases in the levels of blood glucose and insulin during fasting were found in the group administered metformin and the DPPIV inhibitor in combination for 14 days. It is conceivable that this resulted from enhanced glucose metabolism, due to the synergistic improvement in glucose tolerance and suppressed weight gain in the group administered metformin and the DPPIV inhibitor in combination. This suggests that the combined use of metformin and a DPPIV inhibitor is effective to treat typeII diabetes.

#### [Assay Example 6]

##### Influence of metformin on the level of GLP-2 in DPPIV-deficiency rats

Animals: DPPIV-deficient male Fisher rats (purchased from Charles River Japan, Inc.)

Methods:

##### [Preparation and administration of test compound]

The test compound was suspended in a solution of 0.5% methyl cellulose at the dose indicated in Table 11, and then administered orally at a volume of 5 mL/kg. The vehicle control group was orally administered an aqueous solution of 0.5% methyl cellulose at a volume of 5 mL/kg.

##### [Blood collection and determination of GLP-2 level]

An unanesthetized rat was lightly cut at the caudal vein with a razor blade and bled immediately before, and at 1, 3, and 5 hours after administration of a test compound or a solution of 0.5% methyl cellulose. 250  $\mu$ L of blood was collected from the rat using a heparinized capillary and transferred into a centrifugation tube. The supernatant obtained by centrifugation (at 10000 g at 4°C for 2 minutes) was assayed for GLP-2 level using GLP-2 ELISA kit (Yanaihara Institute Inc.).

Results:

The result is represented as an "average value  $\pm$  standard error". The respective values were assessed and compared by t-test, which are shown in Table 11.

[Table 11]

Test compound	Dose (mg/kg)	GLP-2 concentration at each time point (hr) after oral administration (ng/ml)			
		0	1	3	5
Vehicle control		1.39 $\pm$ 0.05	1.31 $\pm$ 0.02	1.36 $\pm$ 0.04	1.28 $\pm$ 0.07
Metformin	300	1.32 $\pm$ 0.02	1.65 $\pm$ 0.06***	2.08 $\pm$ 0.07***	2.15 $\pm$ 0.05***

\*\*\*:  $P < 0.001$  vs vehicle control group

In the group administered metformin, the level of GLP-2 was significantly elevated in plasma at 1, 3, and 5 hours after administration in DPPIV-deficient rats. This result suggests that the combined use of metformin and the DPPIV inhibitor could synergistically enhance the action of GLP-2, and thus could be effective to treat gastrointestinal diseases.

#### [Assay Example 7]

Influences of metformin and the DPPIV inhibitor (valine pyrrolidide (Val-Pyr)), used singly or in combination, on the atrophy of small intestine caused by 5-fluorouracil (5-FU)

Animals: BALB/c AnCrj mice (purchased from Charles River Japan, Inc.)

Methods:

[Preparation and administration of test compounds]

5-FU (purchased from Sigma) was suspended in a solution of 0.5% methyl cellulose, and then administered orally at a volume of 10 mL/kg/day (8 a.m. to 9 a.m.) for 3 days (60 mg/kg). Each test compound was suspended in a solution of 0.5% methyl cellulose at the doses indicated in Table 12, and then administered orally twice a day, at a volume of 10 mL/kg (8 a.m. to 9 a.m., and 3 p.m. to 4 p.m.). The vehicle control group was orally administered a solution of 0.5% methyl cellulose at a volume of 10 mL/kg. A group which did not receive 5-FU is defined as the normal control group.

[Collection of samples of small intestine]

Mice were fasted for 18 hours following the afternoon administration on the third day of the administration series. On the following day, the mice were killed by cervical dislocation, and then the whole small intestine was excised and the wet weight was measured.

Results:

The result is represented as an "average value  $\pm$  standard error". The respective values were assessed and compared by Tukey's test, which are shown in Table 12.

[Table 12]



5-FU treatment (mg/kg)	Test compound	Dose (mg/kg)	Wet weight of small intestine (g)
	Normal control		$0.700 \pm 0.009^{**}$
60	Vehicle control		$0.622 \pm 0.005$
60	Metformin	300	$0.642 \pm 0.017$
60	Val-Pyr	30	$0.637 \pm 0.015$
60	Metformin + Val-Pyr	300 + 30	$0.693 \pm 0.015^{**}$

**\*\***:  $P < 0.01$  vs vehicle control group

5-FU significantly decreased the wet weight of mouse small intestine. The administration of either metformin or the DPP-IV inhibitor alone resulted in no alteration in the wet weight of small intestine in the group of mice treated with 5-FU. In contrast, the combined administration of metformin and the DPP-IV inhibitor resulted in a significant increase in the wet weight of small intestine. The increase can be caused by the enhancement of GLP-2 activity resulting from the combined use of metformin and the DPP-IV inhibitor. This suggests that the combined use of metformin and the DPP-IV inhibitor can be used to treat gastrointestinal diseases, as the increase in the level of GLP-2 results in suppression of apoptosis and enhancement of growth of epithelial cells of the small intestine.

#### Industrial Applicability

Pharmaceutical agents comprising a DPP-IV inhibitor and a biguanide agent according to the present invention enhance the action of active circulating GLP-1 and/or active circulating GLP-2, and can be used as preventive and/or therapeutic agents for diabetes, obesity, hyperlipidemia, gastrointestinal diseases, and such. In addition, if the pharmaceutical agents according to the present invention are used in combination, the respective agents can be administered at lesser doses as compared with cases where each agent is given singly, which may reduce the risks of adverse side effects of biguanide agents (for example, symptoms of gastrointestinal system, such as diarrhea).

## CLAIMS

1. A pharmaceutical agent comprising a dipeptidyl peptidase IV inhibitor and a biguanide agent in combination.

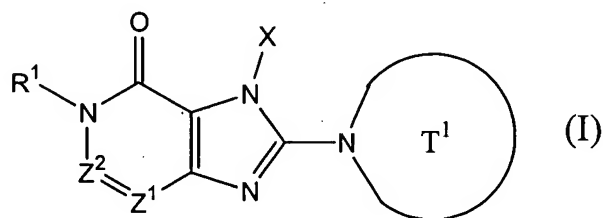
5

2. The pharmaceutical agent according to claim 1, which enhances the effects of active circulating glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and/or active circulating glucagon-like peptide-2 (GLP-2).

10 3. A pharmaceutical agent that enhances the effects of active circulating GLP-2.

4. A pharmaceutical agent comprising a dipeptidyl peptidase IV inhibitor and the pharmaceutical agent according to claim 3 in combination.

15 5. The pharmaceutical agent according to claim 1 or 4, wherein the dipeptidyl peptidase IV inhibitor is a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof,



(wherein;

20 T<sup>1</sup> represents a monocyclic or bicyclic 4- to 12-membered heterocyclic group containing one or two nitrogen atoms in the ring, that may have one or more substituents;

X represents a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group which may have one or more substituents, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group which may have one or more substituents, a C<sub>6-10</sub> aryl group which may have one or more substituents, a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have one or more substituents, a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, or a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents;

30 Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> each independently represent a nitrogen atom or a group represented by the formula -CR<sup>2</sup>=;

$R^1$  and  $R^2$  each independently represent a group according to the formula  $-A^0-A^1-A^2$

(wherein  $A^0$  represents a single bond or a  $C_{1-6}$  alkylene group, which may have 1 to 3 substituents selected from group B consisting of the substituents described below;

$A^1$  represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a group represented by the formula  $-O-CO-$ , a group represented by the formula  $-CO-O-$ , a group represented by the formula  $-NR^A-$ , a group represented by the formula  $-CO-NR^A-$ , a group represented by the formula  $-NR^A-CO-$ , a group represented by the formula  $-SO_2-NR^A-$ , or a group represented by the formula  $-NR^A-SO_2-$ ;

$A^2$  and  $R^A$  each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group,  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{2-7}$  alkylcarbonyl group;

however,  $A^2$  and  $R^A$  each independently may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group B described below:

when  $Z^2$  is a group represented by the formula  $-CR^2=$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  may in combination form a 5 to 7-membered ring;

except in cases where: [1]  $R^1$  is a hydrogen atom;  $Z^1$  is a nitrogen atom; and  $Z^2$  is  $-CH=$ ; and [2]  $Z^1$  is a nitrogen atom; and  $Z^2$  is  $-C(OH)=$ ;

<Substituent group B>

Substituent group B represents the group consisting of: a hydroxyl group, a mercapto group, a cyano group, a nitro group, a halogen atom, a trifluoromethyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{1-6}$  alkylthio group, a group represented by the formula  $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ , a group represented by the formula  $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ , a group represented by the formula  $-NR^{B1}-R^{B2}$  (where  $R^{B1}$  and  $R^{B2}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group), a group represented by the formula  $-CO-R^{B3}$  (where  $R^{B3}$  represents a 4 to 8-membered heterocyclic group), a group represented by the formula  $-CO-R^{B4}-R^{B5}$  and a group represented by the

formula  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{B}4}-\text{R}^{\text{B}5}$  (where  $\text{R}^{\text{B}4}$  represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula  $-\text{NR}^{\text{B}6}-$ ;  $\text{R}^{\text{B}5}$  and  $\text{R}^{\text{B}6}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, a  $\text{C}_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl group, a  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl group, a  $\text{C}_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, a  $\text{C}_{6-10}$  aryl  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, or a 5 to 10-membered heteroaryl  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group)).

6. The pharmaceutical agent according to claim 5, wherein  $\text{T}^1$  is a piperazin-1-yl group or a 3-amino-piperidin-1-yl group.

7. The pharmaceutical agent according to claim 5, wherein  $\text{T}^1$  is a piperazin-1-yl group.

8. The pharmaceutical agent according to any one of claims 5 to 7, wherein X is a 3-methyl-2-buten-1-yl group, a 2-butyryl group, a benzyl group, or a 2-chlorophenyl group.

9. The pharmaceutical agent according to any one of claims 5 to 7, wherein X is a 2-butyryl group.

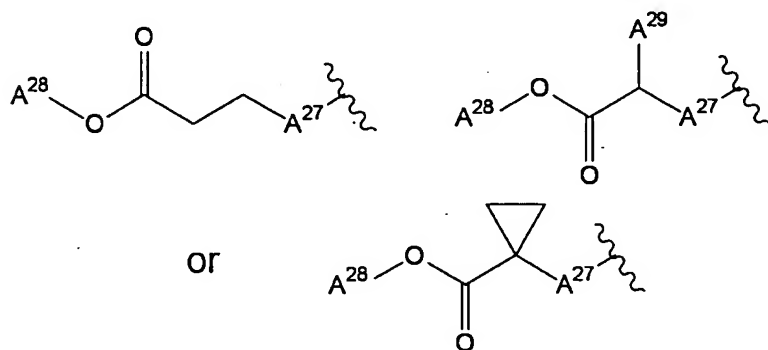
10. The pharmaceutical agent according to any one of claims 5 to 9, wherein,  $\text{Z}^1$  is a nitrogen atom; and  $\text{Z}^2$  is a group represented by the formula  $-\text{CR}_2=$  (where  $\text{R}^2$  is as defined in claim 5).

11. The pharmaceutical agent according to any one of claims 5 to 9, wherein,  $\text{Z}^2$  is a nitrogen atom; and  $\text{Z}^1$  is a group represented by the formula  $-\text{CR}_2=$  (where  $\text{R}^2$  is as defined in claim 5).

12. The pharmaceutical agent according to any one of claims 5 to 11, wherein  $\text{R}^1$  is either a methyl group, a cyanobenzyl group, a fluorocyanobenzyl group, a phenethyl group, a 2-methoxyethyl group, or a 4-methoxycarbonylpyridin-2-yl group.

13. The pharmaceutical agent according to any one of claims 5 to 11, wherein  $\text{R}^1$  is a methyl group, or a 2-cyanobenzyl group.

14. The pharmaceutical agent according to any one of claims 5 to 13, wherein  $R^2$  is either a hydrogen atom, a cyano group, a methoxy group, a carbamoylphenyloxy group, or a group represented by the formula:



(where,

$A^{27}$  represents an oxygen atom, a sulfur atom, or -NH-;

$A^{28}$  and  $A^{29}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group).

15. 15. The pharmaceutical agent according to any one of claims 5 to 13, wherein  $R^2$  is a hydrogen atom, a cyano group, or a 2-carbamoylphenyloxy group.

16. The pharmaceutical agent according to claim 5, wherein the compound represented by formula (I) is any one compound selected from:

(1) 7-(2-butynyl)-2-cyano-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one;

(2)

3-(2-butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one;

(3)

2-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(2-butynyl)-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one;

(4) 2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy] benzamide;

(5)

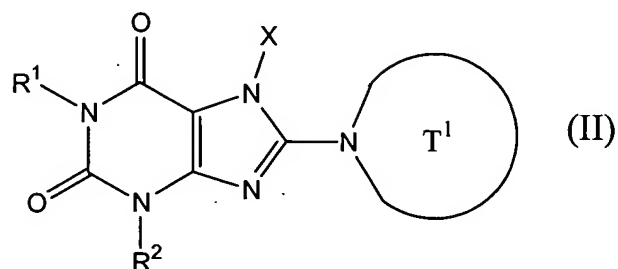
7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile; and

(6) 2-[3-(2-butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl] benzonitrile;

or a salt or hydrate thereof.

17. The pharmaceutical agent according to claim 1 or 4, wherein the dipeptidyl

peptidase IV inhibitor is a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof,



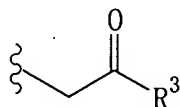
(wherein T<sup>1</sup>, X, R<sup>1</sup>, and R<sup>2</sup> are as defined in claim 5).

18. The pharmaceutical agent according to claim 17, wherein T<sup>1</sup> is a piperazin-1-yl group.

19. The pharmaceutical agent according to claim 17 or 18, wherein X is a 2-butynyl group or a 2-chlorophenyl group.

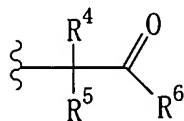
20. The pharmaceutical agent according to claim 17 or 18, wherein X is a 2-butynyl group.

21. The pharmaceutical agent according to any one of claims 17 to 20, wherein R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, a methyl group, a 2-propynyl group, a 2-butynyl group, a cyanomethyl group, a phenethyl group, a phenoxyethyl group, or a group represented by the formula:



(where R<sup>3</sup> represents a hydroxyl group, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group, or a phenyl group).

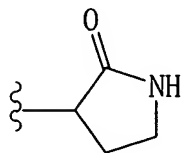
22. The pharmaceutical agent according to any one of claims 17 to 21, wherein R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, an ethoxyethyl group, a tetrahydrofuranylmethyl group, or a group represented by the formula:



(where,

R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are identical to or different from each other, and independently represent a hydrogen atom, a methyl group, or a phenyl group; and

R<sup>6</sup> represents a hydroxyl group, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group, or a phenyl group),  
or a group represented by the formula:



23. The pharmaceutical agent according to claim 17, wherein the compound represented by formula (II) is any one compound selected from:

(1) 7-(2-butynyl)-1,3-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(2) 7-(2-butynyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(3) methyl

[7-(2-butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] acetate;

(4)

7-(2-butynyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1-(2-propynyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(5) 1,7-bis(2-butynyl)-3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(6) [7-(2-butynyl)-3-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] acetonitrile;

(7)

7-(2-butynyl)-3-methyl-1-[(2-oxo-2-phenyl)ethyl]-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(8) 7-(2-butynyl)-3-ethyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(9) methyl

[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate;

(10)

7-(2-butynyl)-3-(2-tetrahydrofuranyl)methyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(11) methyl

[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]phenylacetate;

(12) 7-(2-butynyl)-3-propyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(13)

7-(2-butynyl)-3-(2-oxo-2-phenethyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(14) ethyl

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]  
propionate;

(15)

5 7-(2-butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(16)

7-(2-butynyl)-3-isopropyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(17)

10 7-(2-butynyl)-3-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(18)

7-(2-butynyl)-1-methyl-3-(2-oxopyrrolidin-3-yl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

15 (19)

7-(2-butynyl)-3-(2-ethoxyethyl)-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

(20) methyl

20 [7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate;

(21) ethyl

[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate;

(22)

25 [7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl] acetate;

(23)

7-(2-butynyl)-3-[2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione;

30 (24)

2-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]-N-methylacetamide;

(25)

35 2-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]-N-cyclopropyl acetamide;

(26)



2-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]-N-phenylacetamide; and  
(27)

2-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]-N-(2-propynyl) acetamide;

or a salt or hydrate thereof.

24. The pharmaceutical agent according to claim 1, wherein the biguanide agent is metformin.

25. The pharmaceutical agent according to claim 1 or 2, which is a preventive or therapeutic agent for a disease which is associated with active circulating GLP-1 and/or active circulating GLP-2.

26. The pharmaceutical agent according to claim 25, wherein the disease is at least any one selected from the group consisting of: diabetes, obesity, hyperlipidemia, and gastrointestinal diseases.

27. The pharmaceutical agent according to claim 3 or 4, which is a preventive or therapeutic agent for a disease which is associated with active circulating GLP-2.

28. The pharmaceutical agent according to claim 27, wherein the disease is a gastrointestinal disease.

29. A method for preventing or treating a disease which is associated with active circulating GLP-1 and/or active circulating GLP-2, which comprises administering the pharmaceutical agent according to claim 1 or 2 at an effective amount.

30. The use of the pharmaceutical agent according to claim 1 or 2 for producing a preventive or therapeutic agent for a disease which is associated with active circulating GLP-1 and/or active circulating GLP-2.

31. A method for preventing or treating a disease which is associated with active circulating GLP-2, which comprises administering the pharmaceutical agent according to claim 3 or 4 at an effective amount.

32. The use of the pharmaceutical agent according to claim 3 or 4 for producing a preventive or therapeutic agent for a disease which is associated with active circulating GLP-2.

33. A method for enhancing the effects of active circulating GLP-1 and/or active  
5 circulating GLP-2, which comprises using the pharmaceutical agent according to claim 1 or 2.

34. A method for enhancing the effects of active circulating GLP-2, which comprises using the pharmaceutical agent according to claim 3 or 4.

## ABSTRACT

The present invention provides pharmaceutical agents comprising a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor and a biguanide agent in combination, which enhance the effects of active  
5 circulating glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and/or active circulating glucagon-like peptide-2 (GLP-2).